

Klinik Araştırma

COVID-19 Salgını Döneminde Valvüler Olmayan Atriyal Fibrilasyon Nedeniyle Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanan Hastalarda Kanama Komplikasyonlarının Araştırılması

Dr. Zeynep YAPAN EMREN*, Dr. Ferhat YURDAM*, Dr. Oktay ŞENÖZ*, Doç. Dr. Sadık Volkan EMREN**

Öz

Amaç: COVID-19 pandemisi döneminde hastane başvurularının azalması; yeni oral antikoagülan kullanan hastaların takibini zorlaştırmaktadır. Bu bağlamda COVID-19 pandemisi döneminde yeni oral antikoagülan kullanan hastalarda kanama sıklığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Mayıs 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında yapılmış kesitsel bir çalışmadır. COVID-19 pandemi döneminde en az bir yıldır yeni oral antikoagülan kullanan 216 hasta dahil edilmiştir. Hastaların majör ve minör kanama oranları ve buna etki eden ön gördürücüler araştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 72 ± 10 'du ve 129 (%60) hasta kadındı. 46 (%21) hastada kanama saptandı (%3 majör, %18 minör kanama). Kanama gelişen %12 hastada doz azaltımı yapılırken, %7 hastada ilaç kesilmiştir. Çok değişkenli analizlerde düzensiz ilaç kullanımı risk oranı: 14,91 (%95 Güven aralığı: 2,451-90,692, $p=0,003$), kadın cinsiyet risk oranı: 5,507 (%95 güven aralığı: 2,117-14,327, $p<0,001$), diyabet risk oranı: 2,319 (%95 güven aralığı: 1,069-5,031, $p=0,033$), HAS-BLED skoru risk oranı: 1,571 (%95 güven aralığı: 1,035-2,384 $p=0,034$) kanama ile ilişkili bağımsız değişken olarak bulunmuştur.

Sonuç: Yeni oral antikoagülan kullanan hastalarda kanama komplikasyonları COVID-19 döneminde de hala bir sorun olmaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Majör kanamalar, Minör kanamalar, Non-majör kanamalar, Yeni oral antikoagülan ilaçlar

Evaluation of Bleeding Complications in Patients Using Novel Oral Anticoagulants Due to Nonvalvular Atrial Fibrillation During COVID-19 Pandemia

Abstract

Objective: Follow up of patients using novel oral anticoagulants might be hindered due to lack of hospital admissions during COVID-19 pandemic. In this regard we investigated the bleeding complications in patients using novel oral anticoagulants during COVID-19 pandemic.

Material and Method: This was a cross-sectional study which was conducted between May 2020 and May 2021 during COVID-19 pandemic. 216 patients using novel oral anticoagulants at least one year were included. Bleeding rates including major and minor bleeding and associated factors were investigated.

Results: Mean age of the patients was 72 ± 10 and 129 (60%) were female. Bleeding occurred in 46(21%) patients (3% major, 18% minor bleeding). Those patients with bleeding, dose reduction was applied 12% patients, whereas drug was discontinued in 7% of patients. In multivariate analysis drug non-adherence hazard ratio: 14,91 (95% confidence interval: 2,451-90,692, $p=0,003$), Female gender hazard ratio: 5,507 (95% confidence interval: 2,117-14,327, $p<0,001$), diabetes hazard ratio: 2,319 (95% confidence interval: 1,069-5,031, $p=0,033$), HAS-BLED score hazard ratio: 1,571 (95% confidence interval: 1,035-2,384, $p=0,034$) were associated factors for bleeding.

Conclusion: Bleeding complication during COVID-19 pandemic is still a problem in patients using novel oral anticoagulants.

Keywords: COVID-19, Major bleeding, Minor bleeding, Non vitamin K antagonists

* Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

** Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Yazışma Adresi: Zeynep Yapan Emren, Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Çiğli, İzmir
e-posta: zeynepyapan@hotmail.com.

Geliş Tarihi: 30.05.2021 Revize Tarihi: 17.06.2021 Kabul Tarihi: 12.11.2021

ORCID No: ZYE: 0000-0002-5508-9474, FY: 0000-0002-8494-2980, OŞ: 0000-0002-3847-7598, SVE: 0000-0002-7652-1123

QR Kod	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • http://www.mnkardiyoloji.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Yapan Emren Z. Yurdam F. Şenöz O. Emren SV. COVID-19 Salgını Döneminde Valvüler Olmayan Atriyal Fibrilasyon Nedeniyle Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanan Hastalarda Kanama Komplikasyonlarının Araştırılması. MN Kardiyoloji. 2022;29(1):7-13
	Copyright©: 2022 Yapan Emren ve ark. Bu eser, Creative Commons 4.0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır.

Giriş

Atriyal Fibrilasyon (AF), en sık rastlanan sürekli aritmi olup, önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. AF, inme ve tromboembolizm için risk faktörü olmakla birlikte oral antikoagülan (OAK) tedavi ile inme büyük ölçüde önlenabilmektedir.¹ K vitamini antagonistlerinden (VKA) varfarin, inme riskini %64 oranında azaltır fakat terapötik aralığının dar olması ve doz belirleme zorluğu nedeni ile kanama riski taşır.² Son zamanlarda randomize çalışmalardan elde edilen bilgilere göre yeni oral anti-koagülanlar (YOAK) ile VKA'ya göre etkinlik ve güvenilirlik açısından olumlu sonuçlar alınmıştır.³⁻⁶ Buna göre YOAK'lar inmenin önlenmesinde tercih edilir ilaçlar haline gelmiştir. YOAK'lar kullanım kolaylığına rağmen kanama komplikasyonu açısından risk taşımaktadırlar. COVID-19 pandemisi döneminde AF hastalarının hastane başvurularının azalması nedeni ile doktor kontrolünde ve YOAK reçetelenmesinde aksaklıklar oluşması beklenmektedir fakat bu dönemin hastalarda majör, majör olmayan veya minör kanamalar açısından risk oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir. Randomize ve gerçek dünya çalışmalarında OAK kullanımı esnasında gelişen majör olmayan kanamaların dahi ileri dönem majör kanama ve mortalite açısından risk oluşturduğu gösterilmiştir.⁷ Bu çalışmada COVID-19 pandemisi döneminde YOAK kullanan hastalarda majör, majör olmayan veya minör kanama sıklığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Mayıs 2020 ve Mayıs 2021 arasında YOAK kullanan hastalar alındı. Çalışma için etik kurul onayı (Karar no: 0011-21.01.2021) alındı. Çalışma süresince Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uyuldu. Bu çalışma kesitsel bir araştırma olup, tek merkezlidir. Hazırlanan hasta kayıt formlarına; hastalara ait yaş, cinsiyet, kullanılan YOAK molekülü, kullanım süresi, kullanılan ek ilaçlar kayıt edildi. Laboratuvar değerleri arasında COVID-19 döneminden önce elde edilmiş en güncel parametreler kayıt edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriteri olarak valvüler olmayan AF nedeni ile YOAK kullanan 18 yaş üstü hastaların alın-

ması olarak belirlendi. Hastaların tamamı en az 1 yıldır YOAK kullanmaktaydı. Çalışma popülasyonunu oluşturan hastalar hastaneye ayaktan başvuran veya yatırılmış ya da telefon ile hastaneye davet edilmiş hastalardan oluşmakta idi. Bu bağlamda dahil edilen hasta grupları sırasıyla ayaktan (%49), yatarken (%13) veya telefonla (%37)'dir. Çalışmanın dışlama kriteri AF'den farklı bir nedenle YOAK kullanan hastalar ve 18 yaş altı hastalar olarak belirlendi. Pandemi döneminde YOAK başlanan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu bağlamda kanama gelişen 46 hasta, kanama gelişmeyen 170 hasta olmak üzere toplam 216 hasta alınmıştır.

Hasta, hipertansiyon (HT) tedavisi görüyorsa veya ardişk kan basıncı (KB) 140/90 mmHg'nin üzerinde ise HT mevcut olarak kabul edildi.⁸ Hasta, diyabet tedavisi görüyorsa veya açlık kan şekeri 126 mg/dL'nin üzerinde veya HgA1c seviyesi 6,5 g/dL'nin üzerinde ise diabetes mellitus (DM) olarak kabul edildi.⁹ Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) %40'ın altındaysa veya SVEF normal olup, kalp yetmezliğini düşündüren ekokardiyografik, laboratuvar ve klinik bulguları varsa hastalar kalp yetmezliği olarak kabul edildi. Serebral enfarktüs, intraserebral veya subaraknoid kanamaya bağlı olarak geçirilmiş inme veya merkezi serebral hasar mevcutsa inme olarak kabul edildi, aksi takdirde nörolojik durum belirgin bir görüntüleme bulgusu olmadan çözülürse hasta geçici iskemik atak (GİA) olarak kabul edildi. Koroner arterlerin herhangi birinde %50 veya daha fazla darlık varsa koroner arter hastalığı (KAH) olarak tanımlandı. Doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans anjiyografi veya dupleks subtraksiyon anjiyografi ile karotis, vertebral, üst ekstremitte, mezenterik, renal veya alt ekstremitte arterlerinde aterosklerotik darlık veya ayak bileği brakial indeksi 0,9'un altındaysa hastalar periferik arter hastası olarak kabul edildi. Bunun yanı sıra alkol kullanım ve kanser öyküsü kayıt edildi.

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) kriterlerine göre majör kanamalar; fatal kanama ve/veya intrakranyal, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, intraartiküler, perikardiyal veya intramusküler gibi kritik bölge veya organda semptomatik kanama ve/veya

emoglobin değerinin 20 g/L veya daha fazla düşmesine neden olan iki veya daha fazla ünite tam kan veya eritrosit transfüzyonuna yol açan kanama olarak tanımlandı. Klinik olarak anlamlı non-majör (CRNM) kanamalar; tıbbi müdahale gereksinimi, hastaneye yatış veya artan tıbbi bakıma neden olma, yüz yüze değerlendirmeye neden olan kanamalar olarak tanımlandı. Minör kanamalar ise majör veya CRNM kanamalar kriterlerine uymayan kanamalar olarak tanımlanmıştır.¹⁰⁻¹¹ COVID-19 pandemisi sırasında hastalara hastaneye yatış sıklığı, majör kanama, CRNM kanama ve minör kanama öyküsü soruldu ve hastane veri tabanında araştırıldı.

Tüm hastalar için CHADS-VASC skoru [konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş (>65=1 puan, >75=2 puan), DM, önceki inme/GİA (2 puan), vasküler hastalık (periferik arter hastalığı, önceki miyokard enfarktüsü, aort ateromu) ve kadın cinsiyet] ve HAS-BLED skoru (hipertansiyon, anormal karaciğer/böbrek fonksiyonu, inme öyküsü, kanama öyküsü veya yatkınlık, labil INR, yaşlı, uyuşturucu/alkol kullanımı) hesaplandı. Düzensiz ilaç kullanımı hastaların kendi beyanına göre değerlendirildi. Genel tedavi süresince en az 2 ay boyunca çoğunlukla ilaç alım saatlerine, dozlamaya uymadığını sözel olarak beyan etmiş hastalar düzensiz ilaç kullanımı kategorisinde değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılım sürümü 23.0 kullanılarak yapıldı. Değişkenler normal dağılımı belirlemek için görsel ve analitik (Kolmogorov-Smirnov) yöntemler kullanılarak analiz edildi. Sürekli ve kategorik değişkenler sırasıyla ortalama, standart sapma ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında karşılaştırma yapmak için bağımsız *t* testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Kanama açısından bağımsız ön gördürücüleri değerlendirmek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizde $p < 0,15$ saptanan değişkenler çok değişkenli analize eklendi. İki taraflı p değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

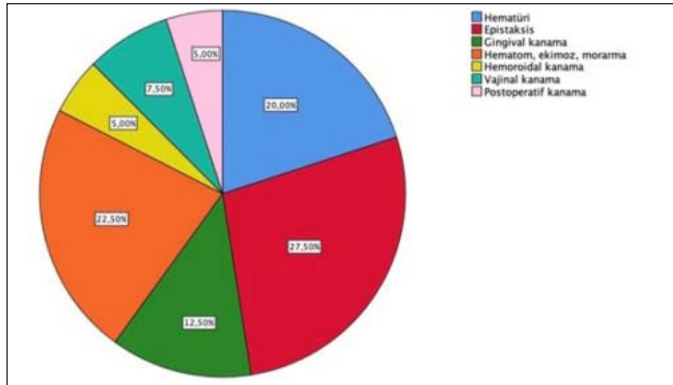
Hastaların yaş ortalaması 72 ± 10 'du. Çalışma popülasyonu ağırlıklı olarak kadın hastalardan 129 (%60) oluşmakta idi. Hastaların genel klinik özellikleri tablo 1'de belirtilmiştir. Kanama gelişen hastalar daha yaşlı idi (73 vs 68). Bunun yanı sıra kanama gelişen hastalarda diyabet (%44 vs %26), inme (%33 vs %11), düzen-

siz ilaç kullanımı (%13 vs %2), antiagregan kullanımı (%7 vs %2) daha yüksekti. Laboratuvar parametreleri arasında kanama gelişen hastalarda kreatinin değeri yüksek (0,94 vs 0,86), hemoglobin değeri ise daha düşüktü (11,6 vs 12,4). Kanama gelişen 46 hastanın 6'sı majör kanama olarak değerlendirilirken diğerleri majör olmayan kanama grubunda değerlendirilmiştir. Majör kanama geçiren hastaların yarısı gastrointestinal (Gİ), diğer yarısı intrakranyal kanama geçirmiştir. Majör Gİ kanama geçiren hastaların tamamı non-steroid antienflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanmakta idi. Majör kanama geçiren hastaların yarısı ilacını düzensiz kullandığını belirtmiştir. Majör olmayan kanamaların oranı şekil 1'de gösterilmiştir. Buna göre en sık majör olmayan kanama epistaksis iken bunu sırasıyla cilt altı kanamalar ve hematüri takip etmiştir.

Tablo 1: Hastaların temel klinik özellikleri

	Kanama (-) 170 (%79)	Kanama(+) 46 (%21)	<i>p</i>
Yaş, yıl (ort±ss)	68±11	73±9	0,001
Kadın cinsiyet s (%)	92 %46	37 %80	0,001
Hipertansiyon s (%)	110 %65	31 %67	0,734
Diabetes mellitus s (%)	45 %26	20 %44	0,026
Kalp yetmezliği s (%)	22 %13	3 %7	0,227
İnme/GİA s (%)	18 %11	15 %33	<0,001
Koroner arter hastalığı s (%)	49 %29	16 %35	0,434
Periferik arter hastalığı s (%)	8 %5	3 %7	0,619
Kanser s (%)	3 %2	3 %7	0,113
Düzensiz ilaç kullanımı s (%)	3 %2	6 %13	0,001
Kullanılan YOAK			
Apiksaban s (%)	84 %49	27 %59	
Rivaroksaban s (%)	44 %26	6 %13	0,190
Edoksaban s (%)	17 %10	3 %7	
Dabigatran s (%)	25 %15	10 %22	
Antiagregan kullanımı s(%)	3 %2	3 %7	0,002
NSAİİ kullanımı s (%)	24 %14	8 %17	0,579
Ağırlık, kg ort±s	74±11	72±13	0,408
YOAK kullanım süresi, ay (ort±ss)	35±23	25±18	0,008
AKŞ mg/dL (ort±ss)	111±37	112±31	0,846
Hg g/dL (ort±ss)	12,4±1,6	11,6±2,2	0,008
Trombosit $\times 10^9$ /L (ort±ss)	256±72	252±83	0,795
AST IU/L (ort±ss)	20±11	22±10	0,399
ALT IU/L (ort±ss)	17±10	18±17	0,496
Kreatinin mg/dL (ort±ss)	0,86±0,26	0,94±0,25	0,047
GFH mL/dk /1.73 m ² (ort±ss)	71±22	78±29	0,068
CHA2DS2-VASc skoru (ort±ss)	3,2±1,2	3,8±1,6	0,006
HAS-BLED (ort±ss)	1,6±0,7	2±1,2	0,011

ALT: Alanin aminotransferaz, AKŞ: Açlık kan şekeri, AST: Aspartat aminotransferaz, CHA2DS2-VASc: Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş>75 (2 puan), diabetes mellitus, inme (2 puan), vasküler hastalık, yaş 85-74), kadın cinsiyet, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, GİA: Geçici iskemik atak, HAS-BLED skoru: Hipertansiyon, anormal böbrek veya karaciğer fonksiyonu, inme, kanama, değişken uluslararası normalizasyon oranı, 65 yaş üstü, ilaç veya alkol kullanımı, Hg: Hemoglobin, YOAK: Yeni oral antikoagülan, Ort: Ortalama ss: Standart sapma



Şekil 1: Major olmayan kanamaların sınıflandırılması

Tüm hasta popülasyonunda en çok kullanılan anti-koagülan apiksaban iken, en az kullanılan antikoagülan edoksabandı. Antikoagülan kullanımı açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Fakat antikoagülan kullanım süresi kanama gelişen hastalarda daha kısaydı (25 ay vs 35 ay).

Tromboembolik risk CHA2DS2-VASc (3,8 vs 3,2) ve kanama risk skoru HAS-BLED (2 vs1,8) kanama gelişen hastalarda daha yüksekti.

Tek değişkenli analizde yaş, kadın cinsiyet, diyabet, inme öyküsü, düzensiz ilaç kullanımı, YOAK kullanım süresi, Hg, kreatinin ve HAS-BLED skoru kanama komplikasyonlarını öngörmede anlamlı saptanırken (Tablo 2) çok değişkenli analizde düzensiz ilaç kullanımı risk oranı (RO): 14,91 (%95 güven aralığı (GA): 2,451-90,692 $p=0,003$), kadın cinsiyet RO: 5,507 (%95 GA: 2,117-14,327 $p<0,001$), diyabet RO: 2,319 (%95 GA: 1,069-5,031 $p=0,033$), HAS-BLED skoru RO: 1,571 (%95 GA: 1,035-2,384, $p=0,034$) COVID-19 dönemi kanama komplikasyonları açısından bağımsız ön gördürücü olarak değerlendirilmiştir (Tablo 2).

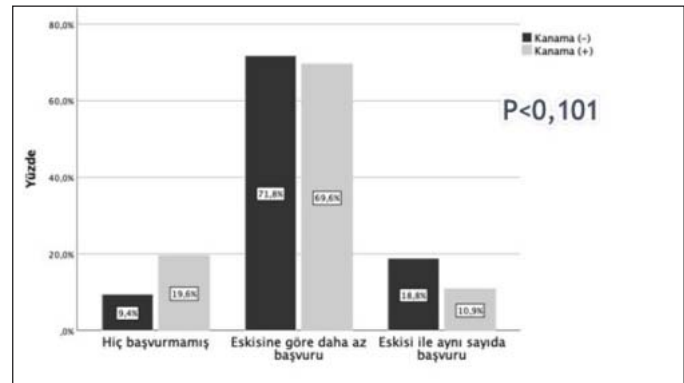
Tablo 2: Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizinde kanama ön gördürücülerin değerlendirilmesi

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	RO	%95 GA	p	RO	%95 GA	p
Yaş	1,053	1,019-1,088	0,002			
Kadın	3,486	1,584-7,668	0,002	5,507	2,117-14,327	<0,001
Diabetes mellitus	2,137	1,088-4,198	0,028	2,319	1,069-5,031	0,033
İnme/GİA	4,086	1,861-8,972	<0,001			
Düzensiz ilaç kullanımı	8,350	2,002-34,830	0,004	14,910	2,451-90,692	0,003
Antiagregan kullanımı	3,884	0,757-19,922	0,104			
YOAK kullanım süresi	0,977	0,961-0,995	0,010			
Hg (g/dL)	0,787	0,657-0,943	0,009			
Kreatinin (mg/dL)	0,225	0,051-0,994	0,049			
HAS-BLED	1,627	1,108-2,389	0,013	1,571	1,035-2,384	0,034

GİA: Geçici iskemik atak, HAS-BLED skoru: Hipertansiyon, anormal böbrek veya karaciğer fonksiyonu, inme, kanama, değişken INR(uluslararası normalizasyon oranı), 65 yaş üstü, ilaç veya alkol kullanımı, Hg: Hemogloblin, YOAK: Yeni oral antikoagülan, GA: Güven aralığı, RO: Risk oranı

Kanama komplikasyonu açısından ayaktan (%22), yataktan (%27) veya telefonla çağırılmış (%19) hastalar arasında kanama açısından farklılık izlenmedi ($p=0,659$).

Kanama gelişen ve gelişmeyen hastaların COVID-19 dönemi boyunca hastane başvuruları değerlendirildiğinde hastaneye hiç başvurmayan hastaların sayısı kanama gelişen hastalarda daha fazlaydı. Bunun yanı sıra kanama gelişen hastalarda COVID-19 öncesi döneme göre başvuru sayısı daha azdı. Tüm bunlara rağmen hastane başvuru oranı açısından gruplar arasında farklılık izlenmedi (Şekil 2).



Şekil 2: Kanaması olan ve olmayan hastaların hastaneye başvuru özellikleri

Kanama gelişen hastalara hekim yaklaşımı açısından %81'i ilaca aynı şekilde devam ederken, %12 doz azaltımı yapmış ve yaklaşık %7'si ilacı kesmiştir.

Tartışma

Bu çalışma, bilgilerimize göre ülkemizde COVID-19 döneminde YOAK kullanan hastalarda kanama komplikasyon sıklığının ve nedenlerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre COVID-19 dö-

neminde YOAK kullanan %21 hastada kanama gelişmiştir. Majör kanama oranı ise %3 olarak saptanmıştır. Kanama gelişen hastaların %83'ü ilacını aynı şekilde devam ettirmiştir.

Yeni oral antikoagülanların valvüler olmayan AF hastalarında yapılmış 3 çalışmalarında majör kanama oranı; dabigatran 110 ve 150 mg için sırasıyla %2,92 ve %3,4,⁴ rivaroksaban için %3,6 (CRNM: %11,8),⁵ apiksaban için %2,13 (CRNM: %3,1),³ edoksaban 30 ve 60 mg için sırasıyla %1,61 ve %2,75 (CRNM: %6,6 ve %8,67)⁶ bulunmuştur. Ülkemizde daha önce yapılmış gerçek dünya çalışması olan YOAK-TURK'te kanama oranı (%7,6) bizim çalışmamıza göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada majör kanama oranı %1 bulunmuştur.¹² Emren ve ark.'nın¹³ yaptıkları YOAK-TR çalışmasında ise bizim çalışmamıza benzer şekilde kanama komplikasyonu oranı %21,1 bulunmuştur. Bu hastaların %5'inde majör kanama gözlenmiştir. Yukarıdaki çalışmalara göre bizim çalışmamızın en önemli farkı takip süresinin daha kısa olmasıdır. Kısa takip süresine rağmen yukarıda bahsedilen çalışmalara nazaran bizim çalışmamızda kanama oranı daha yüksek izlenmiştir.

Çalışmamızda kanama açısından bağımsız ön gördürücüler; düzensiz ilaç kullanımı, kadın cinsiyet, diyabet, HAS-BLED skoru olarak bildirilmiştir. Altay ve ark.¹² çalışmasında non-diyabet, hiperlipidemi, periferik arter hastalığı, sigara ve HAS-BLED skoru kanama komplikasyonları ile ilişkili iken; Emren ve ark.¹³ çalışmasında ise ilaç uyumsuzluğu, 3 veya daha fazla ek hastalık olması ve HAS-BLED skoru kanama açısından bağımsız ön gördürücüler olarak bulunmuştur.

Mitrovic ve arkadaşları çalışmasındaki bulgularla benzer şekilde çalışmamızda yaş, kadın cinsiyet, diyabet, inme öyküsü, düzensiz ilaç kullanımı, YOAK kullanım süresi, Hg, kreatinin ve HAS-BLED skoru kanama komplikasyonlarını öngörmede anlamlı saptanmıştır.¹⁴ Brien ve ark.'nın¹⁵ çalışmasına göre kanama, antikoagülan bırakma nedeni olmakla birlikte majör olmayan kanamalar, majör kanamaların süresi olarak belirlenmemiştir. Düzensiz ilaç kullanımı ile ilgili çeşitli tanımlar ve yöntemler mevcuttur. Maalesef genel kabul görmüş tek bir tanım bulunmamaktadır.

İlaç uyumu için literatürde genel olarak belli zamanda alınan tablet sayısı gibi yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemler genel olarak tablet sayımı ve belli periyotlarda ilacın reçetelendirmesi ile değerlendirilmiştir. Hasta-

nın ilacını istenen zamanda alıp almadığı ise ihmal edilen bir durum olmuştur. Hastanın kendi beyanını esas alan "self-report" anketlere dayanılarak yapılan çalışmaların bir kısmında ilaç-doza periyoduna uyum dolaylı olarak sorulmaktadır. Esas itibari ile doz periyoduna uyum ölçümü en iyi şekilde ilacın kandaki veya idrardaki etki veya doğrudan seviyesi ile yapılabilir. Bunun zahmetli ve masraflı olmasından dolayı YOAK çalışmalarında tercih edilmeyen bir yöntem olmuştur. Bu durumda hastanın doz aralıklarına dikkat edip etmediği uyum çalışmalarında gözetilmemiştir. Fakat farmakolojik çalışmalardan edindiğimiz bilgilerde ilacın belirlenen saatten önce alınması kontrolsüz ilaç seviyesinde yükselmelere neden olabilmektedir. Bunun özellikle tek doz alan YOAK hastalarında daha fazla olduğu belirlenmiştir.¹⁶ Bu bağlamda düzensiz ilaç kullanımı olan hastalar sadece ilacını atlamamakta, dozu atlanan ilacını bir sonraki doza yakın alabilmektedir. Diğer bir deyişle ilacın doz zamanlamasına dikkat etmedikleri için ilacın kan seviyesinde aşırı doz dalgalanmalarına neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra düzensiz ilaç kullanan hastalarda aynı zamanda kanama eğilimini artıran NSAİİ'leri de düzensiz kullanmaktadır. Bu da kanama açısından önemli bir risk faktördür. Daha önce ülkemizde YOAK kullanan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ilaç uyumsuzluğunun kanama açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. İlaça uyumsuzluğu minör (%21,2 vs %11,1, $p<0,001$) ve majör (%6,1 vs % 3,7, $p=.004$) kanama oranlarını artırmaktadır. Bu çalışma özelinde ilaç uyumsuzluğuna etki eden faktörler araştırılmış; yaşın, çift doz kullanımının, eşlik eden hastalıkların, depresyonun ve demansın bu hastalarda ilaç uyumsuzluğuna etki eden faktörler olduğu gözlenmiştir. Başka bir meta-analizde ilaç uyumsuz hastalarda kanama oranı yüksektir (%7,5) ve bu kanama oranlarının düşük uyum ve yetersiz ilaç kullanımı ile ilişkilidir.¹⁷

İlaç farklılıklarının kanama üzerinde etkisi değerlendirildiğinde çalışmamızda YOAK grupları arasında non-majör ve minör kanamalar açısından anlamlı farklılık saptanmazken, Tepper ve ark.'ın¹⁸ çalışmasında YOAK'lar arasında farklılık saptanmıştır.

COVID-19 pandemisinin ülkemizde halen devam ettiği göz önünde bulundurulduğunda bu hastaların önemli bir kısmı bu araştırmanın yazıldığı dönemde de halen doktor başvurusu olmadan eczanelerden ilaçlarını alabilmektedir. Bu bağlamda hastaların önemli bir kısmının poliklinik doktor kontrolünden uzak kalacağı

düşünülmektedir. Poliklinik kontrolleri eksik olan hastaların telefon veya internet temelli sistemler ile vizitlerinin gerçekleştirilmesi önerilebilir.¹⁹ Buna ek olarak düzeltilebilir kanama risk faktörlerinin kontrol altına alınması, laboratuvar analizi gerektiren hastaların uygun zamanda randevu ile poliklinik daveti veya evde bakım hizmeti uygulanması bu hastalarda YOAK tedavisine bağlı kanama komplikasyonlarını azaltacağı düşünülmektedir.

Kısıtlılıklar

Bu çalışma tek merkezde yapılmış olması nedeniyle ulusal bir veri çıkarımı yapmak mümkün değildir. Çalışmanın takip süresinin bir yıl olması ve çalışmanın yapıldığı tarih aralığı sonrasında da COVID-19 pandemisinin devam etmesi nedeniyle kanama komplikasyon oranı gerçek oranından daha az saptanmış olabilir. Her ne kadar çalışmada YOAK kullanan hastaların tamamına yakını kapsayacak şekilde hastane başvurusu olan ve telefon ile davet edilmiş hastalar alınsa da pandemi nedeniyle bir kısım hastanın sağlık kuruluşlarına başvurmadan sakınabileceği de ihtimal dahilindedir. Bu bağlamda bazı hastaların verilerine ulaşılammış veya yanlılık ortadan kaldırılamamış olabilir. Çalışmanın diğer bir kısıt-

lılığı da düzensiz ilaç kullanımını veya hastanın doz periotlarına uyumunu değerlendiren bir testin uygulanmamış olması hastanın beyanının esas alınmasıdır.

Sonuç

Yeni oral antikoagülan kullanan hastalarda kanama komplikasyonu ciddi bir problem olarak devam etmektedir. COVID-19 pandemisinin halen devam ettiği göz önüne bulundurulduğunda YOAK kullanan hastalarda ilaç uyumu ve kanama risk faktörlerinin kontrolü açısından fiziki muayene veya alternatif telefon veya tele izlem bazlı sistemlerin aktif hale getirilerek hastaların takibi önem arz etmektedir.

Yazarlar arasında çıkar çatışması olmadığı ve çalışma için finansal destek alınmadığı beyan edilmiştir.

Yazarların çalışmaya katkıları: ZYE: Fikir ve kavram, tasarım, denetleme ve danışmanlık, kaynak taraması, makale yazımı. FY: Veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlamak, malzemeler. OŞ: Veri toplama ve işleme, analiz ve yorum, eleştirel inceleme, kaynaklar ve fon sağlamak, malzemeler. SVE: Fikir ve kavram, tasarım, denetleme ve danışmanlık, kaynak taraması, makale yazımı.

Kaynaklar

1. Kirchhof P. Benussi S. Kotecha D. et al 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962.
2. Hart RG. Pearce LA. Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;147(8):590-2.
3. Granger CB. Alexander JH. McMurray JJ. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92.
4. Connolly SJ. Ezekowitz MD. Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.
5. Patel MR. Mahaffey KW. Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.
6. Giugliano RP. Ruff CT. Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104.
7. Bahit MC. Lopes RD. Wojdyla DM. et al. Non-major bleeding with apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Heart. 2017;103(8):623-8.
8. Williams B. Mancia G. Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104.
9. Cosentino F. Grant PJ. Aboyans V. et al. ESC Scientific Document Group 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323.
10. Schulman S. Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005;3(4):692-4.
11. Kaatz S. Ahmad D. Spyropoulos AC. Schulman S. Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2015;13(11):2119-26.
12. Altay S. Yıldırım Türk Ö. Çakmak HA. et al. NOAC-TURK Study Collaborators. New oral anticoagulants-Turkey (NOAC-TURK): Multicenter cross-sectional study. Anatol J Cardiol. 2017;17(5):353-61.
13. Emren SV. Şenöz O. Bilgin M. et al. Drug Adherence in

- Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Turkey: NOAC-TR. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(3):525-31.
14. Mitrovic D. Folkerling R. Veeger N. van Roon E. Minor bleeding in patients with atrial fibrillation using a non-vitamin-K antagonist oral anticoagulant. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(10):1571-6.
15. O'Brien EC. Holmes DN. Thomas LE. Prognostic Significance of Nuisance Bleeding in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138(9):889-97.
16. Heidbuchel H. Vrijens B. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015;17(8):514-23.
17. Garkina SV. Vavilova TV. Lebedev DS. Mikhaylov EN. Compliance and adherence to oral anticoagulation therapy in elderly patients with atrial fibrillation in the era of direct oral anticoagulants. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(9):807-10.
18. Tepper PG. Mardekian J. Masseria C. et al Real-world comparison of bleeding risks among non-valvular atrial fibrillation patients prescribed apixaban, dabigatran, or rivaroxaban. *PLoS One*. 2018;13(11):e0205989.
19. Steffel J. Collins R. Antz M. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76.
-