



T.C.

**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YENİ NESİL ORAL ANTİKOAGÜLAN KULLANAN
HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE
GASTROİNTESTİNAL KANAMA SIKLIĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

EYYÜP ERKİZ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ SEDA ELÇİM YILDIRIM

BALIKESİR

2023

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini bana aktaran Sayın Dr. Öğr. Üyesi Seda Elçim Yıldırım hocama,

Engin tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Halil Lütü Kısacık hocama,

Kardiyoloji bilimini sevdiren ve klinik uygulamalarda, hasta yönetiminde bana yol gösteren hekimlik vizyonumu geliştiren Sayın Doç. Dr. Eyüp Avcı hocama,

Birlikte çalışmaktan hep hoşnut olduğum ve engin bilgisi ile her türlü konuya bilimsel olarak yaklaşan Sayın Doç. Dr. Tarık Yıldırım hocama,

Samimiyeti ve hastalara yaklaşımlarını hep örnek aldığım Sayın Doç. Dr. Özgen Şafak hocama,

Klinik yaklaşımlarda bana yol gösteren Sayın Doç. Dr. Onur Argan hocama,

Birlikte çalışmaktan çok mutluluk duyduğum Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Tolga Hekim hocama,

Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sinan Saraçlı hocama,

Kardiyoloji bölümündeki tüm asistan arkadaşlarıma,

Bana her zaman güvenen ve desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Eyyüp ERKİZ

Balıkesir -2023

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Atriyal Fibrilasyon	2
2.1.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı	2
2.1.2. Atriyal Fibrilasyon Tipleri.....	2
2.1.3. Atriyal Fibrilasyonda Epidemiyoloji ve Prognoz	3
2.1.4. Atriyal Fibrilasyon Sebepleri.....	4
2.1.5. Atriyal Fibrilasyonda Tanı.....	6
2.1.6. Atriyal Fibrilasyonda Tedavi.....	8
2.1.6.1. Atriyal Fibrilasyonda Hız Kontrolü	8
2.1.6.2. Atriyal Fibrilasyonda Ritim Kontrolü.....	10
2.1.6.3. Atriyal Fibrilasyonda Tromboembolinin Önlenmesi.....	11
2.2. Oral Antikoagülan İlaçlar	13
2.2.1. Vitamin K Antagonistleri	14
2.2.2. Yeni Nesil Oral Antikoagülan Ajanlar	15
2.2.3. Antikoagülan Kullanımında Kanama Riskinin Değerlendirilmesi.....	19
2.3. Gastrointestinal Sistem Kanaması.....	21
2.4. Ürik Asit Metabolizması	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Örnek Büyüklüğü	29
3.2. Verilerin Analizi.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	37
KAYNAKLAR	44

EKLER.....	52
Ek 1: Etik Kurul	52



ÖZET

YENİ NESİL ORAL ANTİKOAGÜLAN KULLANAN HASTALARDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ İLE GASTROİNTESTİNAL KANAMA SIKLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç: Yeni nesil oral antikoagülan alan hastalarda ilaç kullanımının primer hedefi hastada inme gelişimini önlemek olup, bu tedavinin en sık görülen komplikasyonu kanamadır (1). Bu hastalarda görülen kanamalar incelendiğinde gastrointestinal sistem kanamaları en fazla görülen kanama türü olup, kanamayı öngörücü skorlama sistemleri geliştirilmiştir (2). Fakat bu skorlama sistemlerinin hiçbirisi kanama riskini saptamada spesifik ve sensitif değildir. Ürik asit pürin metabolizması son ürünü olup normalde ürik asit yüksekliğinin endotel işlevlerini bozduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (3). Ürik asit seviyesinin bu hasta grubunda kanama üzerine etkisi araştırılmamış olup biz çalışmamızda başlangıç ve takipte bakılan ürik asit seviyelerinin gastrointestinal sistem kanamalarını predikte etmede etkisinin olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma grubunu Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran yeni nesil oral antikoagülan kullanmakta olan 18-80 yaş grubu 501 hasta oluşturmaktadır. Hastalar geçirilmiş gastrointestinal sistem kanama öyküsüne göre retrospektif olarak taranmış ve hastaların daha önceki poliklinik başvurusu sırasında çalışılmış olan serum ürik asit seviyeleri değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların önceki başvurularında çalışılmışsa üre, kreatinin, elektrolit, albümin, hemogram, lipit profili değerleri de incelenmiştir. Kontrol grubunda ise önceden gastrointestinal kanama geçirmemiş yeni nesil oral antikoagülan kullanan hastalar değerlendirilmiştir. Veriler Statistical Package for Social Science (SPSS) 21.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Çalışma 2022-2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunu 18-80 yaş aralığında 501 kişi oluşturmaktadır. Hastaların 284'ü (%56,7) kadın, 217'si (%43,3) erkektir. En küçük yaş değeri 36, en büyük yaş değeri 79 olup yaş ortalaması $69,59 \pm 8,04$ 'dir. Gastrointestinal kanama geçiren 68 hasta (%13,6) vardır. Hastaların 132'si (%26,3) rivaroksaban, 186'sı (%37,1) edoksaban, 143'ü (%28,5) apiksaban, 40'ı (%8,0) dabigatran kullanmaktadır. Hastalarda saptanan en küçük ürik asit değeri 2.60, en büyük ürik

asit değeri ise 15.40 olup ortalaması 6.51 ± 2.31 , medianı 6.51'dir. Ürik asit referans aralığı normal değeri <5.6 olup hastaların 271'inde (%54,1) ürik asit seviyesi yüksektir. GİS kanaması olanlarda ürik asit ortalaması 7.87 mg/dl ve olmayanlarda 6.30 mg/dl olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). GİS kanaması olanlarda Ürik asit/Albümin oranı 2,27 ve GİS kanaması olmayanlarda 1,67 olup, ÜA/Alb oranları arasında 0,6 (GA:-0,77 ve -0,41) fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Sonuç: Yeni nesil oral antikoagülan kullanan hastalarda ürik asit düzeyi yüksekliği gastrointestinal sistem kanamalarını öngördürücüdür. Bu hastaların takibinde ürik asit seviyelerinin göz önünde bulundurularak, kanama riskinin yüksek olduğu düşünülen hastaların daha yakından takibinin uygun olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: *Yeni Nesil Oral Antikoagülan İlaçlar, Gastrointestinal Sistem Kanaması, Ürik Asit*

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM URIC ACID LEVEL AND THE FREQUENCY OF GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS USING NEW GENERATION ORAL ANTICOAGULANTS

Introduction and Aim: The primary goal of using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants is to prevent the development of stroke. The most common complication of this treatment is bleeding. Gastrointestinal system bleeding is the most common type of bleeding and bleeding predictive scoring systems have been developed. However, none of these scoring systems are specific and sensitive in detecting bleeding risk. Uric acid is the end product of purine metabolism and it has been shown in many studies that elevated uric acid levels impair endothelial functions. The effect of uric acid level on bleeding has not been investigated in this patient group. We investigated whether the uric acid levels (measured at baseline and at follow-up) have an effect on predicting gastrointestinal system bleeding.

Material and Method: The study group consisted of 501 patients aged 18-80 years who were using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, who applied to the Cardiology Polyclinic of Balıkesir University Medical Faculty Hospital. The patients were screened retrospectively according to the history of previous gastrointestinal bleeding. The serum uric acid levels of the patients which were studied during their previous outpatient clinic admission were evaluated. In addition urea, creatinine, electrolytes, albumin, hemogram and lipid profile values were also examined if it was studied in the previous admissions of the patients. In the control group, patients who were treated with direct oral anticoagulants and who did not have previous gastrointestinal system bleeding were evaluated. The data were evaluated with the Statistical Package for Social Science (SPSS) 21.0 package program. The study was carried out between 2022-2023.

Results: The study group consists of 501 people aged 18-80. Of the participants, 284 (56.7%) were female and 217 (43.3%) were male. The youngest age is 36, the oldest age is 79, and the mean age is 69.59 ± 8.04 . There were 68 (13.6%) patients who had gastrointestinal system bleeding. 132 patients (26.3%) use rivaroxaban, 186 patients (37.1%) use edoxaban, 143 patients (28.5%) use apixaban

and 40 patients use (8.0%) dabigatran. The lowest uric acid value detected in the participants was 2.60, the highest uric acid value was 15.40, with a mean of 6.51 ± 2.31 , and a median of 6.51. The uric acid reference interval normal value is <5.6 , and 271 participants (54.1%) have high uric acid levels. The mean of uric acid value was 7.87 mg/dl in gastrointestinal bleeding group and 6.30 mg/dl in control group. The difference between the mean uric acid levels is statistically significant ($p < 0.001$). The Uric acid/Albumin ratio was 2.27 in patients with GIS bleeding and 1.67 in those without GIS bleeding, and the difference between UA/Alb rates of 0.6 (CI: -0.77 and -0.41) was statistically significant ($p < 0.001$)

Conclusions: In our study, we found that high uric acid levels were predictive of gastrointestinal system bleeding in patients under non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy. Considering the uric acid levels in these patients, we believe that closer follow-up of the patients who are thought to be at high risk of bleeding is appropriate.

Keywords: *Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Drugs, Gastrointestinal System Bleeding, Uric Acid*

KISALTMALAR DİZİNİ

AF	: Atrial fibrilasyon
Alb	: Albümin
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
DM	: Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
GA	: Güven Aralığı
GİS	: Gastrointestinal sistem
HT	: Hipertansiyon
INR	: International Normalized Ratio
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KY	: Kalp yetmezliği
NOAK	: Non-vitamin K oral antikoagülan
NSAID	: Non-Steroid Antiinflatuar Drug
ORT:	Ortalama
P-gp	: P glikoprotein
SS	: Standart sapma
TTR	: Time in Therapeutic Range
ÜA/Alb	: Ürik Asit Albümin oranı
ÜA	: Ürik asit

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Atrial Fibrilasyon İçin Risk Faktörleri.....	7
Tablo 2.2. CHA ₂ DS ₂ -VASc Skorlaması	13
Tablo 2.3. HAS-BLED Skorlaması.....	21
Tablo 4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri.....	31
Tablo 4.2. HAS-BLED ve CHA ₂ DS ₂ -VASc Ortalaması	32
Tablo 4.3. NOAK Gruplarının CHA ₂ DS ₂ -VASc ve HAS-BLED Ortalamaları	32
Tablo 4.4. NOAK Gruplarının CHA ₂ DS ₂ -VASc Ortalamalarının Karşılaştırılması	32
Tablo 4.5. NOAK Gruplarının HAS-BLED Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.6. Cinsiyete Göre Ürik Asit Düzeylerinin Dağılımı	33
Tablo 4.7. Yaş İle Ürik Asit Düzeyi Arasındaki İlişki.....	33
Tablo 4.8. Cinsiyete Göre GİS Kanama Durumu	34
Tablo 4.9. Ürik Asit Düzeyi İle Gastrointestinal Kanama Arasındaki İlişki	34
Tablo 4.10. Ürik Asit/Albümin Oranı İle Gastrointestinal Kanama Arasındaki İlişki	35
Tablo 4.11. Antikoagülan Grubuna Göre Gastrointestinal Kanama Arasındaki İlişki	35
Tablo 4.12. Ürik Asit Değerinin Antikoagülan Grubuna Göre Değerlendirilmesi..	35
Tablo 4.13. CHA ₂ DS ₂ -VASc ve HAS-BLED ile Ürik Asit Düzeyi Arasındaki Korelasyon Ve Önemlilik Düzeyi.....	36
Tablo 4.14. CHA ₂ DS ₂ -VASc ve HAS-BLED Skoru ile GİS Kanama Arasındaki Korelasyon ve Önemlilik Düzeyi	36

1. GİRİŞ

Yeni nesil oral antikoagölan ajan kullanan hastalarda ilaç kullanımının primer hedefi inme gelişimini önlemek olup, bu tedavinin en sık görülen komplikasyonu kanamadır (1). Bu hastalarda görülen kanamalar incelendiğinde gastrointestinal sistem kanamaları en fazla görülen kanama türü olup, kanamayı öngörücü skorlama sistemleri geliştirilmiştir; fakat bu skorlama sistemlerinin hiçbirisi kanama riskini saptamada spesifik ve sensitif değildir (2). Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünü olup normalde ürik asit yüksekliğinin endotel işlevlerini bozduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (3). Ürik asit seviyesinin bu hasta grubunda kanama üzerine etkisi araştırılmamış olup biz çalışmamızda başlangıç ve takipte bakılan ürik asit seviyelerinin gastrointestinal sistem kanamalarını predikte etmede etkisinin olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyal Fibrilasyon

2.1.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı

Atriyal fibrilasyon; atriyal elektriki aktivitenin koordinasyon bozukluğu ve buna bağlı atriyal kontraksiyonun etkisiz olduğu supraventriküler taşiaritmidir. Düzensiz atriyal depolarizasyonlar nedeni ile etkin atriyum kasılması sağlanamaz. AF'nin elektrokardiyografik özellikleri şunları içerir:

- Düzensiz R-R intervalleri (atriyoventriküler iletim bozulmadığında)
- Tekrarlayan P dalgalarının yokluğu
- Düzensiz atriyal aktivasyonlar

EKG'de P dalgaları yerine; izoelektrik hat üzerinde küçük, düzensiz, farklı amplitüd ve morfolojide, değişken hızda dalgalanmalar olan fibrilasyon (f) dalgaları görülür. Bu dalgalar dakikada 350 ile 600 arasındaki bir hızdadır; ancak ventrikülün bu dalgalara cevabı düzensizdir. Atriyoventriküler iletimin normal olduğu durumda dakikada 100-160 arasında kalp atımına neden olabilmektedir.

2.1.2. Atriyal Fibrilasyon Tipleri

a) İlk AF atağı: Klinisyen tarafından ilk kez saptanmış ve kayıt altına alınmış AF'yi tanımlar.

b) Paroksizmal AF: Başlangıcından sonraki 7 gün içinde kendiliğinden veya müdahale ile sonlanan AF'yi tanımlar.

c) Persistan AF: 7 günden fazla süren AF'yi tanımlar. 7 gün sonra farmakolojik veya elektriksel olarak AF atağının sonlandırılmış olması bu tanımla değiştirmez.

d) Uzun süreli persistan AF: 12 aydan fazla süre ile devam eden ve ritim kontrolü stratejisinin planlandığı AF tipini tanımlar.

e) Permenant AF: Medikal veya elektriksel yöntem ile sinüs ritmine dönmeyen bir aritmidir. Hastanın kendisi ve takip eden klinisyen tarafından sinüs ritmine dönmesi için herhangi bir girişim yapılamayan AF'yi tanımlar. Permenant AF'de aritmik ilaçlar veya ablasyon ile ritim kontrol stratejisi uygulanamayacağı anlamına gelmez. Bu durum Permenant AF'nin doğal patofizyolojik özelliğinden ziyade hastanın ve klinisyenin ritim kontrol kararını kapsar. Permenant AF'de ritim kontrol kararı verildiğinde hasta uzun süreli persistan AF sınıfında değerlendirilmelidir.

f) Non-Valvuler AF: Orta - ileri mitral darlığı veya mekanik prostetik kalp kapağı olmayan atriyal fibrilasyonlu hastaları kapsar.

Farklı sağlık hizmetleri basamaklarında AF hastalarının değerlendirilmesini kolaylaştırmak, tedavisine karar vermek ve yönetimini sağlamak amacıyla inme riskinin klinik değerlendirmesi, semptomların varlığı, AF yükü ve eşlik eden diğer klinik bulguların değerlendirilmesi tüm AF hastalarında düşünülmelidir.

2.1.3. Atriyal Fibrilasyonda Epidemiyoloji ve Prognoz

Dünya çapında yetişkinlerde en sık görülen sürekli aritmi atriyal fibrilasyondur. Erişkinlerde AF prevalansı %2-4 arasındadır (4). AF ile ilgili yapılan yoğun araştırmalar sayesinde tanı almayan hastaların tespitine ve yaşam süresinin uzamasına bağlı olarak AF prevalansının 2-3 kat artması beklenmektedir (5).

Atriyal fibrilasyonun yaşa göre düzeltilmiş insidansı, prevalansı ve yaşam boyu riski erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (4). Atriyal fibrilasyona bağlı morbidite ve mortalite oranı yüksektir. AF hastalarında mortalite hızı, altta yatan kalp hastalığının ciddiyetine bağlı olarak sinüs ritmindeki hastalara göre iki kat artmıştır (6). Geniş kapsamlı büyük çalışmalarda AF'nin mortalite ve morbidite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (7).

Diğer nedenlerden bağımsız olarak tek başına AF'ye bağlı olarak kadınlarda 2, erkeklerde ise 1,5 kat ölüm riski artmaktadır (8). Dolayısıyla hastalarda toplumsal sağlığa ve sağlık ekonomisine önemli bir yük yüklenmektedir. Artan yaş AF için belirgin bir risk faktörüdür. Hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, obezite ve obstrüktif uyku apnesi gibi diğer durumlar da AF için önemli değiştirilebilir risk faktörlerindendir (Tablo1). 55 yaş indeksindeki kişilerde ömür boyu AF gelişme riski her dört kişiden birinde görülme oranından, yeni yapılan çalışmalar ile üç kişiden birinde görülür şeklinde güncellenmiştir (9). Kadınlarda erkeklere göre AF'ye bağlı inme, kalp yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı mortalitede artış mevcuttur (10). Kalp yetmezliğine bağlı AF oluşabilmekte ve kalp yetmezliği olan hastada AF klinik durumun ağırlaşmasına ve prognozun kötüye gitmesine neden olmaktadır. AF olan hastalarda yıllık inme gelişme riski prospektif çalışmaların sistemik incelemesinde %0,5 ve %9,3 arasında bulunmuştur. Non-valvüler AF hastalarında ortalama inme sıklığı yılda % 5'i bulmakta ve AF olmayan kişilere göre bu oran inme riskini 2 ile 7 kat artırmaktadır (11).

2.1.4. Atriyal Fibrilasyon Sebepleri

Ayrı mekanizmalara sahip akut veya kronik olabilen sebeplere bağlı AF oluşabilir.

1) Genetik Yapı

Özellikle erken yaşlarda ortaya çıkan AF genetik yatkınlık ile ilişkili olabilmektedir. AF olan hastaların ortalama üçte birinde genetik faktörlerin olduğu görülebilmektedir (12). Genellikle tek nükleotid polimorfizmi tespit edilmiş olup, en önemli kısmı kromozom 4q25'te yer alan "Paired-like homeodomain transcription factor-2 (Pitx2)" geninde görülmektedir (13).

2) Atriyal iskemi

Ventrikül iskemisine bağlı atriyal gerilmenin oluşturduğu AF haricinde çalışmalarda atriyal iskemisinin de AF'yi tetiklediği gösterilmiştir.

3) İnflamatuar sürece bağlı

Çeşitli sebeplerle artan inflammatuar yolaklar selüler ve subselüler mekanizmaları tetiklemekte, remodeling ile AF oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Aktive olmuş inflammatuar hücreler, proinflammatuar sitokinler, aktive olmuş plateletler bu tablonun oluşumunda yer almaktadır. “Nicotine adenine dinucleotide phosphate (NADPH)-oxidase-derived reactive oxygen species (ROS)”, büyüme faktörleri, anjiotensin-II, diğer hormonlar fibroblast proliferasyonunu artırmakta, buna bağlı myofibroblast artışı ve fibrozise ilerleme artmaktadır.

4) İyon kanalları

Kronik AF’de Na-Ca-K iyon kanallarında değişiklikler ve aksiyon potansiyeli süresinde kısalma tespit edilmektedir. Kalsiyum tepe amplitüdünde düşüş olmakta ve kalsiyumun çekilmesi de daha uzun sürede olmaktadır. L tipi Ca kanalının yaklaşık olarak yarı yarıya azalması önemli elektrofizyolojik değişikliklerdendir. Kalsiyuma duyarsız dışa yönelik potasyum akım kanalında da (Ca-independent outward K current, Ito1) azalma tespit edilmiştir. Bunun yanında If kanal sayısında artış olduğu görülmüştür. Geç rektifiye edici içe potasyum akım kanalında (Slow-delayed inward rectifier K current, IKs) artış görülmektedir. Bu durum ayrıca atriyal aksiyon potansiyeli süresinin kısalmasına neden olmaktadır. Tüm bu yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin sonucunda atriyal fibrozis, hipokontraktilite, yağsı infiltrasyon, vasküler remodeling, iskemi, iyon kanalı disfonksiyonu, kalsiyum instabilitesi ortaya çıkmakta, bu durumlar da ileti sorunları ile AF meydana gelmesine neden olmaktadır.

Alkol kullanımı, cerrahi işlemler sonrası, miyokard infarktüsü, perikardit, akut miyokardit, pulmoner emboli, hipertiroidi, metabolik bozukluklar ve bazı ilaç kullanımlarına bağlı olarak

AF oluşabilmektedir. Mitral kapak hastalıkları başta olmak üzere kalp kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati, doğumsal kapak hastalıkları, koroner arter hastalıkları ve hipertansiyon gibi durumlara bağlı AF oluşumu tetiklenmektedir.

Lone AF tanımı, eşlik eden başka hastalıkların gösterilemediği genellikle genç hastalarda olan paroksizmal veya persistan şekildeki atriyal fibrilasyon için kullanılır. AF'nin patofizyolojisi hakkındaki bilgilerin gün geçtikçe artması, her hastada bir nedenin bulunduğunu göstermektedir. Dolayısıyla 2020 Avrupa Kalp Cemiyeti kılavuzunda lone AF teriminin terkedilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

AF bazen yaşa bağlı alta yatan herhangi bir neden olmaksızın gelişebilir. Hasta sinüs sendromlu hastalarda da AF'ye sık rastlanır. Uzun sinüs duraklamalarına veya sinüs bradikardisine eşlik eden atriyal refrakterlikte düzensizlikler AF'nin başlamasına neden olabilir.

AF emosyonel olarak stabil olmayan bazı hastalarda vagal tonus artışı ile tetiklenebilir; bu duruma vagatonik AF denir. Katekolaminerjik aktivitenin artması ile AF oluşumuna adrenerjik AF denir ve genellikle alta yatan kalp hastalıkları ile birliktelik gösterir (Tablo1).

2.1.5. Atriyal Fibrilasyonda Tanı

Atriyal fibrilasyon etkin atriyal kontraksiyonların yokluğunda organize olmayan atriyal depolarizasyonlar ile karakterize durumu ifade eder. EKG'de sinüs ritmindeki P dalgaları yerine AF'nin fibrilasyon dalgaları oluşur. Atriyal elektriksel aktivite EKG'de 350 ile 600 vuru/dakika hızına ulaşabilen amplitüd ve morfolojik olarak değişik yapıdaki dalgalar şeklinde oluşur.

Tablo 2.1. Atrial fibrilasyon için risk faktörleri

ATRİYAL FİBRİLASYON İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	
YAŞ	KALP YETMEZLİĞİ
ETNİK KÖKEN	KALP KAPAK HASTALIKLARI
ERKEK CİNSİYET	DİYABETES MELLİTUS
GENETİK FAKTÖRLER	HİPERTANSİYON
KORONER ARTER HASTALIĞI	KRONİK BÖBREK HASTALIĞI
VASKÜLER HASTALIKLAR	İNFLAMATUAR HASTALIKLAR
AKUT HASTALIK	KOAH
FİZİKSEL İNAKTİVİTE	OBEZİTE
ALKOL SİGARA TÜKETİMİ	OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ
LİPİD PROFİLİ BOZUKLUĞU	TİROİD HASTALIKLARI
MALİGNİTE	CERRAHİ İŞLEM

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Tüm AF hastalarına AF tanısını koymak, AF sırasında ventriküler hızı değerlendirmek, iletim kusurlarını değerlendirmek, iskemi veya yapısal kalp hastalığı belirtileri olup olmadığını kontrol etmek için 12 derivasyonlu EKG çekimi önerilir. Paroksizmal AF açısından 24 saat ambulator EKG takip edilmelidir. Bununla birlikte semptomları sporadik olan hastalar için ambulator EKG takibi yapılabilir. Kalp pili ya da defibrilatör implante edilmiş hastalarda, cihazın tanısız ve bellek kayıtları doğru tanıya olanak verebilir. Tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve serum elektrolit düzeyleri bakılmalıdır. Atriyum boyutlarını, sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek ve sol ventrikül hipertrofisi, konjenital kalp hastalığı, kalp kapak hastalıklarını araştırmak için ekokardiyografi yapılmalıdır.

2.1.6. Atriyal Fibrilasyonda Tedavi

AF hastalarının tedavisinde başlıca amaçlar ventrikül hızı denetimi, ritim kontrolü ve tromboembolinin önlenmesidir. Ritim kontrolünün semptomlarda düzelme sağladığı, olumlu hemodinamik etkileri ile fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı, taşikardiye bağlı miyokardiyal remodelingi önlediği bildirilmektedir (14,15). Her hasta için tedaviye başlamadan önce yaş, klinik semptomların şiddeti, kalp veya sistemik bir hastalığın bulunup bulunmaması, ilaçların veya yapılacak işlemlerin riskleri dikkate alınarak karar vermek gerekmektedir. Ritim kontrolü sağlanırken AF atakların sık tekrarı, elektriksel kardiyoversiyona bağlı komplikasyonlar ve antiaritmik ilaçların uzun dönem kullanımına bağlı oluşabilecek yan etkiler önem arz etmektedir. Hastaneye yatış sıklığının fazla olması maliyeti arttırmaktadır (16).

2.1.6.1. Atriyal Fibrilasyonda Hız Kontrolü

Hız kontrolü, AF yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır ve genellikle AF ile ilişkili semptomları azaltması için etkilidir. İstirahatte hedef kalp hızının dakikada 80 atımın altında, hafif düzeyde efor ile kalp hızının dakikada 110 atımın altında olacak şekilde tedavinin hedeflenmesi önerilmektedir (17).

AF'de ventrikül hızı yanıtı, AV düğümünün durumuna göre, vagal ve sempatik tonusa ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişir. Hız kontrolünün amacı; semptomları azaltmak, egzersiz kapasitesini arttırmak, hızlı ve düzensiz ventriküler yanıtın oluşturacağı klinik durumu engellemektir. Hız kontrol ilaçlarının seçimi yapılırken semptomlar, komorbid durumlar ve ilaçların potansiyel yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Hız Kontrolü İçin Kullanılan İlaçlar

Beta blokerler: Genellikle birinci basamak hız kontrol ajanlarıdır ve büyük ölçüde akut dönemde hız kontrolü sağlar. AF'li hastalarda hız kontrolü için oral olarak beta bloker kullanımı etkili ve emniyetli bir tedavidir. Hem istirahat hem de

egzersiz sırasında kalp hızını düzenleyici etkisi bulunmaktadır. Yüksek adrenerejik aktivitenin olduğu durumlarda intravenöz beta blokerler kalp hızını etkili bir şekilde kontrol eder.

Kalsiyum Kanal Blokerleri: Nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri hız kontrolü ve AF'ye bağlı semptomların düzelmesinde etkilidir. Verapamil ve diltiazem AF tedavisinde en sık kullanılan ajanlardan ikisidir. Kalsiyum kanal blokerleri KOAH bulunan hastalarda betablokörlerin yerine tercih edilmelidir. Verapamil, kalp yetmezliği olan hastalarda ventrikül kontraksiyonunu etkilediği için tercih edilmemelidir.

Digoksin: Primer olarak vagal tonusu artırarak etki ettiğinden istirahat sırasında hız kontrolü sağlamada başarılı bir ajandır; ancak digoksin sempatik aktivitesi yüksek olan hastalarda çok etkili değildir. Paroksizmal AF'li hastalarda kalp hızını azaltmak için kullanılan digoksinin sinüs ritmine dönme oranı açısından plaseboya üstünlüğü yoktur ve AF süresini uzattığı görülmüştür (18). Akut AF ile başvuran hastalardan konjestif kalp yetmezliği olan hastaların dışında digoksin hız kontrolü için ilk tercih edilecek tedavi seçeneği değildir. Etkisinin başlaması 60 dakikanın üzerine çıkabilmektedir. Kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokörlere göre kalp hızına daha geç dönemde etki eder. Wolff Parkinson White sendromlu ve ventrikül preeksitasyonuna bağlı taşikardisi bulunan hastaların AF atağı sırasında digoksin kullanımı kontrendikedir.

Kronik AF'li hastalarda oral digoksin kullanımının plaseboyla karşılaştırıldığı çalışmalarda istirahatteki hız kontrolünü daha iyi sağladığı, egzersiz sırasında yetersiz kalabildiği belirtilmiştir. Bu durumda beta blokör veya kalsiyum kanal blokerleri ile kombine edilmesi önerilmektedir (19).

Amiodaron: Amiodaron, medikal tedavi dışında hız kontrolü için uygun olmayan hastalarda kalp hızı düzenlenmesi için gerekli olan ve medikal tedaviye rağmen hız kontrolü sağlanamayan hastalarda son seçenek olarak değerlendirilmelidir. Grup 3 antiaritmik ajan olan amiodaron hem sınıf 1, hem sınıf 2, hem de sınıf 3 etki gösterip, atriyoventriküler düğümde iletiyi yavaşlatıp kalp hızını azaltır. Yan etki olarak QT mesafesinin uzamasına neden olur ve bu etki doz

bağımlıdır. İntravenöz olarak dikkatli kullanıldığında hızlı ventrikül cevaplı AF hastalarında kalp hızının kontrol edilmesinde etkindir. Medikal tedaviye dirençli hastalarda ritim ve hız kontrolü sağlamada etkili bir seçenektir.

AV Nod Ablasyonu ve Pacing ile Hız Kontrolü: Atrioventriküler düğümün ablasyonu ve kalp pili implantasyonu, medikal tedavinin başarısız olduğu durumlarda AF'li hastalarda kalp hızının kontrolü için tercih edilebilir. Özellikle kalp pili atrioventriküler düğüm ablasyonundan birkaç hafta önce implante edildiğinde ve ablasyondan sonraki başlangıç pacing hızı 70-90 vuru/dakika olarak ayarlandığında, düşük bir komplikasyon oranı ve uzun vadede düşük mortalite riski vardır (20). Bu prosedür, sol ventrikül fonksiyonunu bozmaz ve hatta seçilmiş hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düzelmesini sağlayabilir (21). Genç hastalar için atrioventriküler düğümün ablasyonu, acil hız kontrolüne ihtiyaç varsa ve bununla birlikte diğer tüm farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri dikkatlice değerlendirilmişse düşünülmelidir. Permanent AF'si olan ve kalp yetmezliği nedeniyle en az bir kez hastaneye yatırılan ciddi semptomatik hastalarda, kardiyak resenkronizasyon tedavisi ile birlikte atrioventriküler düğüm ablasyonu tercih edilebilir.

2.1.6.2. Atriyal Fibrilasyonda Ritim Kontrolü

Kardiyoversiyon, AF'li hastaların farmakolojik veya elektriki olarak ritim kontrolünün sağlanmasında etkilidir. AF sırasında hipotansif şok, senkop, akut kalp yetersizliği veya iskemik göğüs ağrısının ortaya çıkması acil kardiyoversiyon yapılmasını gerektirebilir. Bu durumlar dışlandıktan sonra kardiyoversiyonun elektif şartlarda uygulanması önerilir. Antikoagülan tedavi almayan hastalarda, özellikle 48 saatten daha uzun süreli AF'de kardiyoversiyon sırasında tromboemboli gelişme riski yüksektir. Elektriksel kardiyoversiyonun dezavantajı bilinçli hastalarda sedasyon ya da anestezi gerektirmesidir. Farmakolojik kardiyoversiyonda en çok antiaritmik ilaçların yan etkilerinden ve proaritmik gelişme riskinden dolayı dikkat etmek gerekmektedir. Hasta ve kullanılan ilaca göre değerlendirilme yapılabilmesine rağmen farmakolojik kardiyoversiyon genellikle hastane ortamında yapılması önerilmektedir. Çeşitli antiaritmik ilaçların kardiyoversiyon başarısının net olarak

yorumlanması zordur. Bu durum özellikle yeni başlayan atriyal fibrilasyonlu hastaların çoğunun ilk 3 gün içinde kendiliğinden sinüs ritmine dönmesinden kaynaklanmaktadır. Hastalarda sinüs ritmine dönüş kararı verilmeden önce AF'yi tetikleyen geri dönüşümlü etkenler saptanmalı ve düzeltilmelidir.

2.1.6.3. Atriyal Fibrilasyonda Tromboembolinin Önlenmesi

Valvüler AF; romatizmal mitral darlık, biyoprotetik veya mekanik kalp kapağı olan ya da mitral kapak tamiri yapılmış olan hastalardaki AF'yi tanımlar (22). Bu hastalarda tromboembolinin önlenmesi için K vitamini antagonisti tedavisi önerilmektedir. Nonvalvüler AF; orta -ileri mitral darlığı veya mekanik protetik kalp kapağı olmayan atriyal fibrilasyonlu hastaları kapsar ve bu hasta grubunda K vitamini antagonistleri dışında yeni nesil oral antikoagülanlar (direkt oral antikoagülanlar) kullanılabilir.

AF'nin herhangi bir tipinde tromboemboli gelişebilir. Sistemik emboliler içinde en sık saptanan emboli şekli serebral embolidir. AF'de saptanan tromboembolinin ortalama %90'ı serebral, %10'u periferik emboli şeklindedir (23).

AF önlenabilir bir inme nedenidir. Emboli riskinden dolayı uzun dönem oral antikoagülan tedavi çoğu AF'li hastada önerilmektedir; fakat hastalarda kanama riskinin yükselmesinden dolayı kâr/zarar oranı göz önünde bulundurularak tedavi başlanmalıdır. Hastalarda kanama riski ve emboli riskinin dikkatlice değerlendirilmesi gerekir. AF'li hastalarda tromboemboli oluşma riski homojen olmayıp, yaş ve altta yatan veya eşlik eden hastalığa göre de farklılık gösterebilmektedir. Klinik ve ekokardiyografik olarak herhangi bir kardiyovasküler hastalığı bulunmayan 60 yaşın altındaki hastalarda tromboemboli riski daha düşüktür. Nonvalvüler AF vakalarında geçirilmiş tromboemboli hikayesi, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, yaş ve DM iskemik inme açısından bağımsız risk faktörleridir.

Antikoagülan tedavi alan hastalara göre bu tedaviyi almayan hastalarda inme riski 2-3 kat artmaktadır. AF tanılı hastalarda varfarin, plasebo ve ASA gruplarına

randomize edilerek yapılan çalışmalarda sonuçta varfarin tedavisi ile inme riskinde 2-3 kat azalma saptanmıştır (24). Antitrombotik ajanların kullanımıyla ilgili en büyük güvenlik durumu, özellikle hastaneye yatış, transfüzyon ve cerrahi işlem gerektiren olayları içeren kanama riskinin artmasıdır.

Hastalarda tromboemboli riski CHA₂DS₂-VASc skorlaması ile öngörülebilmektedir (Tablo 2). Bu skarlama sistemi belirli bir klinik risk faktörüne dayalı skor olarak, tromboembolik olayları gelişme riski yüksek hastaları tahmin etmede yardımcı olur. Yalnız inme sıklığı, çalışma ortamına, araştırılan popülasyona ve ayrıca uygun metodolojiye göre farklılaşabilir (25). Kadın cinsiyeti, kendi başına bir risk faktörü olmaktan ziyade yaşa bağlı bir inme risk faktörüdür. Gözlemsel alışmalar, başka risk faktörü olmayan kadınların skoru 0 olan erkeklere benzer şekilde düşük inme riskine sahip olduğunu göstermiştir (26).

CHA₂DS₂-VASc skoru AF hastalarında oral antikoaglan verilmesi ile ilgili ilk karara rehberlik edebilir; ancak cinsiyet bileşeninin dikkate alınması gerekmektedir. Çünkü cinsiyet dışı her skor varlığında, AF'li kadınların inme riski erkeklere göre sürekli olarak daha yüksektir (27). Son yapılan araştırmalarda, risk profillerinde değişiklik olan hastaların inme olasılığının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (28). Risk faktörlerinde zamanla değişiklik olabilmekte ve çoğunlukla komorbiditesi olan yaşlı AF hastaları göz önüne alındığında, inme riskinin her klinik incelemede yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tablo 2.2. CHA₂DS₂-VASc Skorlaması

CHA₂DS₂-VASc Skoru	Puan	Yorum
Risk Faktörleri		
C: Konjestif kalp yetmezliği	1	Sol ventrikül EF'dan bağımsız olarak yakın zamanda geçirilmiş dekompanse kalp yetmezliği, hasta asemptomatik olsa bile kardiyak görüntülemeye düşük EF saptanması, hipertrofik KMP'li hastada yüksek tromboemboli riski olması durumunda
H: Hipertansiyon	1	Hipertansiyon; stroke için zemin hazırlayan vasküler değişikliklerle sonuçlanabilir. Hipertansiyon tedavisi altında olan hastalar da 1 puan alır
A: Yaşın 75 ve üzeri olması	2	Yapılan çalışmalarda 65 yaş üstü stroke riskinin yaş arttıkça arttığı saptanmıştır. Pratiklik ve basitlik açısından 65-74 yaş arasına 1 puan 75 yaş ve üzerine 2 puan verilmiştir.
D: Diabetes Mellitus	1	Açlık kan şekeri >125 mg/dL olan veya DM tedavisi altında kan şekeri regüle olan hastalar 1 puan alır. DM hastalığına maruz kalma süresinin uzaması ile stroke riski artmaktadır. 65 yaş altı Tip 2 DM olan hastaların Tip 1 DM hastalarına göre stroke riski daha yüksek saptanmıştır.
S: Stroke	2	Önceden trans iskemik atak veya tromboembolik olay geçirmiş olunması.
V: Vasküler hastalık	1	Anjiyografide anlamlı koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü geçirme hikayesi, periferik arter hastalığı veya aortik plak olması durumunda.
A: Yaşın 65-74 arasında olması	1	Yapılan çalışmalarda 65 yaş ve üstünde stroke riskinin yaş ile arttığı saptanmıştır. Pratiklik ve basitlik açısından 65-74 yaş arasına 1 puan 75 yaş ve üzerine 2 puan verilmiştir.
Sc: Kadın cinsiyet	1	Kadın cinsiyeti, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda stroke için bir risk değiştiricidir.

DM: Diabetes Mellitus EF: Ejeksiyon Fraksiyonu KMP: Kardiyomiyopati

2.2. Oral Antikoagülan İlaçlar

Sistemik tromboembolik olaylar AF hastalarında en önemli klinik durumdur. İnme geçiren hastaların yaklaşık %20'sinde asıl neden atriyal fibrilasyondur (29). AF tromboembolik olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür. Diğer inme nedenleri ile karşılaştırıldığında, AF'li hastalarda inme daha yüksek mortalite, ciddi sakatlık ve

daha yüksek nüks oranı ile ilişkilidir. Tromboembolik olayların potansiyel morbidite ve mortalite sonuçları nedeniyle, AF'si olan hastalarda antikoagülan tedavi, AF tedavisinde ana odak noktası olmuştur. Antikoagülan tedavi, AF hastalarında tromboembolik olayları önlemede etkilidir.

2.2.1. Vitamin K Antagonistleri

Vitamin K antagonistleri koagülasyon kaskadındaki faktör II, VII, IX ve X'u inhibe etmektedir. Vitamin K antagonistleri sitokrom P450 enzim kompleksi tarafından metabolize olmaktadır. Yarı ömürleri uzun olduğu için etkileri geç gelişir. Hastalarda tromboembolinin engellenmesi için varfarinin tüm inmelerin (iskemik ve hemorajik durumlar dahil) gelişimini azalttığı saptanmıştır. K vitamini antagonistlerinden olan varfarinin, inme gelişme riskini yaklaşık %62 oranında düşürdüğü saptanmıştır (30). Plasebo ile karşılaştırıldığında, K vitamini antagonisti tedavisi (çoğunlukla varfarin) inme riskini %64 ve mortaliteyi %26 oranında azaltmaktadır (31). K vitamini antagonistleri; inme riski düşük olan AF'li hastalarda bile inmeyi önlemede etkilidir (32).

Ancak düşük risk grubundaki toplam net fayda belirsiz olduğu için düşük riskli hastalarda başlanması önerilmez.

Hedef uluslararası normalizasyon oranının (international normalized ratio; INR) 2.0 ile 3.0 arasında olması gerekmektedir. Hasta takibinde INR'nin terapötik aralıkta olmasını sağlamak oldukça zordur. Hastaların büyük bir kısmında hedeflenen INR değerinin altında değerler saptanmaktadır. $INR \geq 2.0$ seviyesi hastalarda tromboembolinin engellenmesinde önemlidir. INR'nin 2.0'dan 1.7'ye doğru hafif bir azalma olması durumunda bile inme gelişme ihtimali iki kat yükselmektedir. Varfarin tedavisi alan hastalarda majör bir hemorajik olay olma riski senede %1-2 kadardır. Yapılan gözlemsel bir çalışmada, varfarin tedavisine yeni başlayan hastaların, daha önceden varfarin kullanan hastalara kıyasla tedavinin ilk 90 gününde kanama riskinin 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (33). Bu sebeple özellikle K vitamini antagonisti başlanan yeni hasta grubunun yakın takibi

gerekmektedir. INR'nin >3.0 olması durumunda kanamaya yönelik olayların artması öngörülebilir. Çalışmalar varfarin ile tedavi edilen AF'li hastaların özellikle yaşlı gruptaki hastalarda majör hemorajik olaylarda artış olduğunu saptamıştır. Antikoagülan tedavi alan hastalarda kanama riski de yaş artışı ile yükselir, bu nedenle yaşlı hasta grubunda sık sık INR takibi yapılması gerekir. Varfarin, birçok ilaç ile etkileşime girmesinden dolayı ve komorbiditelere bağlı takibinin zor olmasından dolayı yaşlı hasta grubunda stabil antikoagülasyonun sağlanmasını zorlaştırır. Bu nedenle hastaların terapötik aralıkta tutulması zorlaşır, bu da tedavi maliyetini arttırır. Ayrıca terapötik aralıkta geçirilen süre %65'in altında olduğunda varfarinin tromboemboliden koruma etkinliği azalır (34). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir kayıt çalışmasında ise varfarin kullanımının non-valvüler AF hastalarında %40 oranında olduğu ve bu hastaların da ancak %37'sinde efektif INR değerlerinin sağlanabildiği gösterilmiştir (35).

Hemorajik komplikasyon riskinin artması nedeniyle bazen klinisyenlerde ileri yaşlı hastaların tedavisinde varfarin yerine asetil salisilik asit tercihi izlenebilmektedir. Sonuçta yaşlı hastalarda genellikle antikoagülan ajan reçete edilmemekte veya varfarin tedavisine uyum az olmaktadır; bu da birçok ileri yaşlı hastayı yüksek inme riski altında bırakmaktadır (36).

Varfarinin alınan gıdalarla ve ilaçlarla etkileşiminin fazla olması, hastaların terapötik aralıkta tutulmasının zor olması nedeniyle; mekanik kapak replasmanı olmayan ve orta-ileri mitral darlığı olmayan non valvüler AF hastalarında yeni nesil oral antikoagülan kullanımı ön plana çıkmıştır. Bu ilaçlar, non valvüler AF'li yaşlı hastalarda varfarin ile genel olarak elde edilenden daha etkili tromboemboli profilaksisi sağlamaktadır.

2.2.2. Yeni Nesil Oral Antikoagülan Ajanlar

AF'de inme riskinden korunmak için kullanılan NOAK'lar iki grupta yer alır. Oral direkt trombin inhibitörleri (örn. dabigatran) ve oral direkt faktör Xa inhibitörleri (örn. rivaroksaban, apiksaban, edoksaban). Hastalar yeni nesil oral

antikoagölan (dabigatran, apiksaban, rivaroksaban veya edoksaban) kullanımına uygun ise K vitamini antagonistinin yerine bir NOAK'ın tercih edilmesi önerilmektedir.

Dabigatran Eteksilat

Dabigatran oral yolla alınan ön ilaç yapısındadır. Yarılanma ömrü 11-15 saattir ve % 80 renal yolla atılır. Nonvalvüler AF hastalarında yapılan RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) çalışması randomize, prospektif, açık etiketli, bir faz III çalışma olup, dabigatran eteksilatın iki dozunu (110 veya 150 mg günde iki doz) ve INR 2-3 arası hedeflenmiş doz ayarlı açık etiketli varfarini çift kör karşılaştırmıştır. Birincil etkinlik sonlanımı sistemik emboli ve inme olarak tanımlanmış ve dabigatran 150 mg'ın varfarine üstün olduğu görülmüştür, majör kanama birincil güvenlik sonlanımı olarak belirlenmiş, anlamlı farklılık saptanmamıştır. İntrakraniyal kanama ve hemorajik inme oranları varfarine göre dabigatranın her iki dozunda da düşük saptanmış, fakat dabigatran 150 mg ile gastrointestinal sistem kanamasında anlamlı oranda artış saptanmıştır. İskemik inme dabigatran 150 mg ile anlamlı olarak azalmış, tüm nedenlere bağlı ölümlerde sınırda azalma ve vasküler ölümlerde anlamlı azalma gerçekleşmiştir. RE-LY çalışmasının sonuçlarına bakarak, dabigatran dünyada birçok ülkede sistemik emboliyi ve inmeyi önlemek için onaylanmıştır.

Günde iki kez dabigatran 110 mg, günde iki kez dabigatran 150 mg ve varfarinin majör kanama riski üzerindeki etkilerinin ve kanamanın ciddiyetine göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. RE-LY çalışmasında majör kanamalar, vaka raporu formlarında kanama yerine göre sınıflandırılmadan ve araştırmacıların gastrointestinal kanamanın üst veya alt gastrointestinal sistemden olup olmadığını bildirmeden kayıt alınmıştır. Çalışmada günde iki kez 150 mg dabigatran ile günde iki kez 110 mg dabigatran karşılaştırıldığında, sayısal olarak daha yüksek majör kanama riski (%3,31'e karşı %2,87; P=0,04), başlıca gastrointestinal kanamada (%1,85'e karşı %1,36; P=0,002) artış tespit edilmiştir.

Dabigatran kullanımının RE-LY çalışmasında, 75 yaş altı hastalarda majör kanama olaylarından, intrakraniyal ve ekstrakraniyal kanama riskinin varfarinden

daha düşük olduğu saptanmıştır. 75 yaş üstü hastalarda varfarine kıyasla intrakraniyal kanama riski daha az olmasına rağmen, ekstrakraniyal kanama riski dabigatranın 110 ve 150 mg dozu ile varfarine benzer veya daha yüksektir (37). Dabigatranın her iki dozunda, varfarine kıyasla intrakraniyal ve yaşamı tehdit eden kanama olaylarında ve minör kanama olaylarında daha düşük oranlar tespit edilmiştir; ancak dabigatranın 150 mg dozunda, varfarinden daha fazla oranda gastrointestinal kanama tespit edilmiştir. Bu durum dabigatranın oral alımdan sonra düşük bir biyoyararlanıma sahip olması ile ilişkilendirilmektedir. Dabigatran eteksilatin esterazlar tarafından metabolize edilmesi gastrointestinal sistemden geçişi sırasında giderek daha yüksek aktif ilaç konsantrasyonuna ulaşmasına neden olmaktadır. Divertikül ve anjiyodisplazi gibi gastrointestinal sistem patolojilerinin prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ve etkilenen bölgelerden kanama riski dabigatrana doğrudan maruz kalındığından yükselmektedir (38). Dabigatranın hastalıklı mukoza üzerindeki lokal etkileri nedeniyle, RE-LY çalışmasında yaşlı hastalarda varfarine kıyasla dabigatran ile görülen gastrointestinal kanamadaki göreceli artıştan söz edilebilir.

Rivaroksaban

Tromboembolik profilaksi endikasyonu için varfarine alternatif olarak onaylanan ilk oral faktör Xa inhibitörü rivaroksabandır. Rivaroksabanın üçte biri idrar yoluyla ile direkt, geri kalan üçte ikisi ise karaciğerde metabolize olup atılmaktadır. Rivaroksabanın biyoyararlanımının artması için yiyeceklerle birlikte alınması gerekmektedir. ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K antagonism for prevention of Stroke and embolism Trial in Atrial Fibrillation) çalışması çift kör, yüksek riskli 14.264 AF hastasını 20 mg günde tek doz (bakılan kreatinin klirensi (KrKl) 30-49 mL/dk ise 15 mg/gün tek doz) rivaroksaban ve varfarin tedavisine göre randomize etmiştir. Rivaroksabanın iskemik emboli ve inme olarak belirlenen birincil sonlanım noktaları açısından varfarine göre benzer koruma yaptığı saptanmıştır. İntrakraniyal kanama ve hemorajik inmede anlamlı azalma olduğu saptanmıştır; fakat iskemik inme veya mortalite oranında azalma görülmemiştir. Majör ve klinik olarak anlamlı olmayan kanamalar birincil güvenlik sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Gastrointestinal bölgeden majör kanama rivaroksaban grubunda daha fazla saptanmıştır; ancak

rivaroksaban grubunda intrakraniyal ve ölümcül kanama daha az sıklıkta görüldüğü için majör kanama oranları açısından varfarin ile benzer sonuçlar saptanmıştır. (39).

Apiksaban

Apiksaban onaylanan üçüncü NOAK olup, oral kullanılan faktör Xa inhibitörüdür. Atılımının %25'i böbreklerden, %75'i ise karaciğerden olmaktadır. AVERROES (Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation) çalışması varfarin kullanmak istemeyen veya uygun aday olmayan 5599 AF hastasını, apiksaban kullananlar (5 mg günde iki doz., 80 yaşın üstünde, 60 kg'ın altında veya serum kreatinin değeri 1,5 mg/dL'nin üstünde olan hastalarda 2,5 mg günde iki doz ayarlaması yapılarak) veya asetil salisilik asit kullananlar (%91'i 162 mg/gün'ün altında, 81-324 mg/gün alarak) olarak çift kör randomize etmiştir. 1,1 yıllık ortalama izlem sonrasında ASA ile karşılaştırıldığında apiksaban grubunda, intrakraniyal kanama veya majör kanama oranında anlamlı derecede fark saptanmamıştır. Birincil sonlanım noktası olarak tanımlanan sistemik emboli ve inme apiksaban grubunda %55 oranında anlamlı olarak azaldığı için çalışma erken sonlandırılmıştır (40).

K vitamini antagonisti tedavisi alan atriyal fibrilasyonlu hastalar ile karşılaştırıldığında apiksabanın majör kanama veya intrakraniyal kanama riskini önemli ölçüde artırmadan inme veya sistemik emboli riskini azalttığı saptanmıştır. Apixaban'ın günde iki kez 2,5 mg dozunda AF dışında elektif ortopedik cerrahi sonrası venöz tromboembolinin önlenmesinde de etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.

ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) çalışması, AF'si kapak hastalığına bağlı olmayan 18.201 hastada apiksaban (5 mg günde iki doz; 80 yaşın üstünde, 60 kg'ın altında veya serum kreatinin değeri 1,5 mg/dL'nin üstünde olan hastalarda 2,5 mg günde iki doz ayarlaması yapılarak) ile INR'nin 2-3 olarak hedeflendiği varfarinin karşılaştırıldığı çift kör, randomize, faz III çalışmasıydı. Birincil etkinlik sonlanım noktası sistemik emboli veya inme olarak tanımlanmış ve apiksaban ile %21'lik bir azalma saptanmıştır. Majör kanamada %31 oranında ve tüm nedenlere bağlı

ölümlerde (kardiyovasküler ölüm hariç) anlamlı olarak %11 oranında azalma gözlenmiştir. İntrakraniyal kanama ve hemorajik inme oranları varfarine göre apiksaban kullanan hasta grubunda oldukça az oranda saptanmıştır. Gastrointestinal kanama oranları varfarin ile benzer bulunmuştur (41).

Edoksaban

Faktör Xa inhibisyonu üzerinden etki eden bir diğer ajandır. Maksimum konsantrasyona 1-2 saat içinde ulaşır ve %50'si böbreklerden atılır. Edoksabanın nonvalvüler AF hastalarındaki etkinliği ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) çalışması ile tespit edilmiştir. Yaklaşık 21.000 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, edoksaban 60 mg ve edoksaban 30 mg varfarin ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen, böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda (kreatin klirensi 30–50 ml/dk), 60 kg'ın altında vücut ağırlığı varsa, potent P-gp ile birlikte alınacaksa edoksaban yarı doza düşürülmüştür. Sonuçta sistemik emboli ve inme sonlanımlarında edoksabanın varfarin ile aynı oranda koruma sağladığı görülmüştür. Edoksaban 30 mg ve 60 mg ile intrakraniyal kanama ve majör kanama varfarine göre daha az oranda saptanmıştır. Edoksaban 60 mg ile gastrointestinal kanama daha fazla, edoksaban 30 mg ile varfarine benzer düzeyde izlenmiştir(42).

2.2.3. Antikoagülan Kullanımında Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

Antikoagülan kullanımına başlanmadan önce kanama riskinin iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Değiştirilemez ve kısmen değiştirilebilir kanama risklerinin, değiştirilebilir risk faktörleri birlikte değerlendirilmesi kanama için önemli oranda öngördürücüdür. Değiştirilebilen ve değiştirilemeyen kanama risk faktörleri ile çeşitli kanama risk skorları oluşturulmuştur ve genellikle kanama olayları orta düzeyde tahmin edilebilmektedir (43). AF'li hastalarda inme riskini belirleyen skorlamalar olduğu gibi kanama riskini belirleyen skorlama sistemleri de belirlenmiştir. Diğer kanama riski skorlamalarına göre daha kolay, güvenilir ve intrakraniyal kanama öngörme oranı yüksek olduğu için HAS-BLED (Hipertansiyon,

anormal karaciğer ya da böbrek fonksiyonu, inme, kanama öyküsü, labil INR, yaş>65, ilaç ya da alkol kullanımı) skortlama sisteminin kullanımı önerilmektedir (29). (Tablo:3). PCORI (Hasta Merkezli Sonuç Araştırma Enstitüsü) tarafından yapılan incelemede; kanama riski tahminine ilişkin 38 çalışmayı kapsayan araştırmada HAS-BLED skorunun, diğer sistematik incelemeler ve kanama riskini belirlemedeki meta analizlerle tutarlı olarak kanama riskini tahmin etmek için en iyi kanıta sahip olduğu saptanmıştır (44).

Kanama skoru yüksek bir hastada oral antikoagülanın kesilmemesi gerekmektedir; çünkü oral antikoagülanın kullanımının net klinik faydası kanama riskinden daha çoktur. Bu durumdaki hastaların yakın takip ile oral antikoagülan tedavisinin devam edilmesi gerekmektedir. Kanama riskinin değerlendirilmesi dinamik bir süreçtir, kanama riski profilindeki değişikliğe dikkat edilmesi ciddi kanama olaylarının gelişmeden önlenmesini sağlamaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, kanama riski profilinde değişiklik olan hastalarda ilk 3 ayda majör kanama riskinin 3,5 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (45).

HAS-BLED skortlama sistemine göre, skorun ≥ 3 çıkması hastanın kanama riskinin yüksek olduğunu gösterir ve bu hastaların antikoagülan tedavi başlanması ve takibi sırasında daha dikkatli olunması önerilmektedir.

Tablo 2.3. HAS-BLED skorlaması

HAS-BLED Skor Risk Faktörleri	Puan	Açıklama
H: Hipertansiyon	1	Sistolik kan basıncının 160 mm-Hg olması
A: Anormal böbrek ve/veya karaciğer fonksiyonu	Her organ için 1	Diyaliz tedavisi alma, böbrek veya karaciğer transplantı, serum kreatininin >200 mmol/L olması, siroz, bilirubin düzeyinin normal sınırların 2 katının üstü olması, AST/ALT/ALP testlerinden herhangi birisinin normal sınırların 3 katının üstü olması durumunda.
S: Stroke	1	Geçirilmiş iskemik veya hemorajik stroke öyküsü. Hemorajik stroke durumunda B grubundan da 1 puan eklenir.
B: Kanama geçmişi veya kanama için predispozan faktörlerin olması	1	Geçirilmiş majör kanama, anemi veya şiddetli trombositopeni olması durumu.
L: Labil INR	1	Sadece K vitamini antagonisti alanlar için geçerlidir. TTR< % 60
E: Yaşlı	1	65 yaş üstü ve aşırı kırılganlık
D: İlaç veya aşırı alkol tüketimi	Her bir durum için 1 puan	Eş zamanlı antiplatelet ajan veya NSAID kullanmak Aşırı alkol tüketimi (haftada 14 üniteden fazla tüketim)

ALP: Alkalen fosfataz ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz INR: International Normalized Ratio NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug TTR: Time in Therapeutic Range

2.3. Gastrointestinal Sistem Kanaması

Gastrointestinal Sistem Kanaması Tanımı

Gastrointestinal kanalının herhangi bir kısmında oluşan her türlü kanama şekline gastrointestinal kanama denir. Gastrointestinal (GİS) kanama akut ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir olaydır. GİS kanaması hastaneye yatış gerektiren ve mortaliteye neden olabilen ciddi bir durumdur. 2006 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada GİS kanama ile ilişkili hastaneye yatış oranı 100.000 kişide 375 kişidir ve hastane içi ölüm oranı 100.000 kişide 5 olarak saptanmıştır (46). Günümüzde genellikle GİS kanama başarılı bir şekilde tedavi

edilebilse de, önemli bir sosyoekonomik yüke neden olup hastaların günlük hayatını etkilemekte, hemodinamik dengesizlik, kusma, karın ağrısı gibi hasta düzeyinde ciddi şikayetlere neden olabilmektedir (47).

GİS kanamaları, Treitz ligamentine göre üst ve alt GİS kanama olarak iki ayrı grupta incelenmektedir. Treitz ligamentin proksimalinde olan kanamalara üst GİS kanama, distalinde olan kanamalara ise alt GİS kanama denilmektedir. Üst GİS kanaması; özefagus ile treitz bağı arasındaki herhangi bir yerden kaynaklanan kanama olarak tanımlanmış olup mortalite oranı %10 olan en yaygın görülen acil müdahale gerektiren GİS kanama durumlarından biridir (48). GİS kanamalarının genel olarak; %50'si üst GİS kanaması, %40'ı alt GİS kanaması ve diğer geri kalan %10'u ise odağı belli olmayan kanamadır (49). Üst GİS kanaması sıklıkla melena ve hematemez olmaktadır, alt GİS kanaması hematokezya ile görülmektedir.

Üst GİS Kanama Nedenleri

Peptik Ülser: Non steroid antiinflamatuvar kullanımı, asetil salisik asit alımı ve helikobakter pilori (H. pilori) enfeksiyonu gibi başlıca nedenlere bağlı mide ve duodenum mukozasında hasar oluşması ve mukozaya aşırı pepsin içeren sekresyon ile mukozal bütünlüğün bozulması durumudur.

Özofagial Varis Kanamaları: Portal hipertansiyon zemininde, özofagusta oluşan varis kanamalarını içerir. Bu varislerdeki kanamalar yüksek mortalite ile ilişkilidir. Endoskopik varis ligasyonu, varis kanamalı hastalarda ilk tercih edilmesi gereken tedavi yöntemidir.

Hemorajik ve Eroziv Gastrit: Mide mukozasının inflamasyonu sonucu oluşur. Gastrik mukozada erozyonlar ve subepitelyal hemorajiler görülür. Yüzeyel mukoza etkilendiği için peptik ülserle göre daha hafif kanamalara neden olur.

Özofajit: Özefagus mukozasının inflamasyonudur. Genel olarak gastroözefageal reflü, enfeksiyon hastalıkları ve bazı ilaç gruplarına bağlı oluşur. Genelde proton pompa inhibitörlerine iyi yanıt verir.

Mallory-Weiss Sendromu: Özofagogastrik bileşkede herni oluşması ve herni içindeki mukozal genişleme ve submukozal laserasyon oluşması durumudur. Batın içi basınç artışı ile kanama gelişir.

Dieulafoy Lezyonu: Mukozaya doğru uzanan 1-3 mm çapında büyük submukozal arter lezyonuna bağlı oluşur. Genellikle mide fundusunda lokalizedir. Ancak duodenum, ince barsak ve kolonda da görülebilmektedir. Endoskopi ile görülemeyen Dieulafoy lezyonunun teşhisi için endoskopik doppler ultrasonografi kullanılabilir. Tedavisinde; endoskopik enjeksiyon, termal koagülasyon, endoklip ve band ligasyonu uygulanabilir.

Maligniteler: Özefagus, mide ve duodenumdan kaynaklanan malignite kanamaya neden olabilmektedir. Endoskopik yöntemler ile kanama kontrolü sağlandıktan sonra primer hastalığın tedavisine odaklanmalıdır.

Vasküler Ektaziler: Mukozal vasküler yapılarda oluşan genişlemeye bağlı kanama oluşabilmektedir. Genetik yatkınlığa bağlı görülebilir. Herediter hemorajik telenjiyektazi (Osler-Weber-Rendü hastalığı) cilt, mukoza ve gastrointestinal sistemde telenjiyektazilerle karakterize genetik bir hastalıktır.

Alt GİS Kanama Nedenleri

Divertikülozis: Divertikül mukoza ve submukozanın müsküler tabaka içine geçmesi ile oluşur. Genellikle asemptomatik seyirlidir ve sol kolon kısımda bulunur; ancak sağ kolonda bulunan divertiküller kanamaya daha çok neden olur.

Anjiyodisplazi: Mukozal venlerin dilate ve ektazik olmasına bağlı oluşur. Sıklığı yaş ile artar ve genellikle endoskopi ile tedavi edilir.

Kolit: Kolon mukozasının inflamasyonudur.

Kolon Polipleri: Genellikle akut alt GİS kanaması öncesi demir eksikliği anemisi ile birlikteliği vardır. Kronik gizli kanamaya neden olur. Akut kanama varlığında endoskopik yöntemler veya cerrahi yöntemler ile tedavi edilir.

Hemoriod ve Anal Fistül: Defekasyon sırasında veya sonrasında parlak kırmızı renkli kanamaya neden olabilmektedir. Genelde bu kanamalar kendini iyi sınırlar. Diyet düzenlenmesi rektal lumbrikan ilaçlar tedavide kullanılabilir. Yanıt alınamayan hastalarda endoskopik ve cerrahi yöntemler denenir.

Rektal Varis: Portal hipertansiyon varlığında oluşabilmektedir.

Rektal Ülser: Peptik ülser etyolojisine benzer sebepler ile oluşmaktadır.

GİS kanama riski yüksek olan kişiler; peptik ülser, GİS enfeksiyonu, karaciğer hastalıkları veya sindirim sisteminde polip, malignite varlığı, antiagregan-antikoagülan veya nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımı açısından değerlendirilmelidir (50).

Akut GİS kanamalarına bağlı mortalite yaklaşık %10'dur ve son yıllarda bu oranda belirgin bir değişiklik olmamıştır (48). GİS kanamalarında klinik olarak stabil olmayan hastalar için erken dönemde intravenöz sıvı infüzyonu ve kan transfüzyonu önem taşımaktadır, erken müdahale ile hastalarda organ hasarının azaltılması ve mortalitenin azaltılması sağlanabilir.

Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastaya Yaklaşım

GİS kanaması ile başvuran hastalarda öncelikle hastanın ayrıntılı anamnez bilgilerinin alınması, hastanın vital değerlerin hızlıca değerlendirilmesi, fizik muayenede etyolojinin belirlenmeye çalışılması ve hastanın hipovolemik şok tablosu açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastanın risk faktörleri NSAİD, anti-agregan, antikoagülan kullanımı açısından sorgulanmalı ve özellikle antikoagülan ve anti-agregan tedavinin düzenlenmesi ilgili branşlar ile ortak karar verilmelidir. Anamnezde kırmızı renkli kan ile kusma akut kanamayı belirtebilirken, kahve telvesi şeklinde kanlı kusma daha çok uzun süreli kanama olduğunu belirtebilmektedir. Hasta aktif kanama bulgusu olmadan; halsizlik, yorgunluk, göğüs ağrısı, baş ağrısı, nefes darlığı ve çarpıntı şikayetleri ile de başvuruda bulunabilir. GİS kanama şüphesi ile gelen hastanın fizik muayenesinde; bilinç durumu, oryantasyon, kooperasyon durumu, vital değerleri, hipovolemik bulgularının hızlıca değerlendirilmesi

gerekmektedir. Hastaya nazogastrik sonda ile gelen kanama takibi, rektal tuşe ile kanama varlığı araştırılmalı ve aktif kanama varlığı incelenmelidir. Hastanın rutin kan tetkikleri ivedi alınmalıdır. Kan grubu tayini, böbrek ve karaciğer testleri koagülasyon parametreleri istenmeli, olası kan transfüzyonu için hazırlıklar yapılmalıdır. Hemoglobin değeri normal gelen GİS kanama şüphesi olan hastada mutlaka kontrol hemogram değerinin alınması gerekmektedir. Hemogramda lökositöz olması çoğu zaman kanama ciddiyeti ile ilişkili olmaktadır (51). Ortalama eritrosit hacmi (MCV) değeri düşüklüğü, demir eksikliği, ferritin değeri düşüklüğü, transferrin saturasyonu düşüklüğü kanamanın kronik olduğunun değerlendirmesini yaptırabilir. Karaciğer hastalığı ve portal hipertansiyon zemininde varis kanamasını; spontan INR yüksekliği, lökopeni durumu, trombositopeni ve hipoalbuminemi varlığında ön tanıda bulundurmak gerekmektedir.

GİS Kanamada Tedavi

Hastanın mevcut kliniğinin iyi değerlendirilmesi, ivedi şekilde hemodinamik desteğin ve volüm replasmanının yapılması gerekmektedir. Hastanın stabilizasyonu sağlandıktan sonra hastaya tanı ve tedavi açısından endoskopi veya kolonoskopi planlanmalıdır.

2.4. Ürik Asit Metabolizması

Ürik Asit

Ürik asit, insan vücudunda pürin metabolizmasının son ürünüdür. Başta karaciğer olmak üzere kaslar, bağırsaklar, böbrekler ve vasküler endotelial hücrelerden endojen olarak ve eksojen pürin kaynaklarının katabolizması sonucu oluşmaktadır. Eksojen kaynaklar diyetle ilgili önemli ölçüde değişiklik göstermekte olup temelini hayvansal proteinler oluşturmaktadır (52). Plazma ve sinoviyal sıvıda iyonlaşmış formu olan ürat şeklinde bulunur. Normal arteriyel pH'da ürat anyonu ve hidrojen katyonuna dönüşerek dolaşım sisteminde yüksek oranda ürat anyonu şeklinde bulunur (53).

Pürin Metabolizması

Pürin nükleotitleri DNA ve RNA yapısında bulunan adenin ile guanin bazlarıdır. Heksoz monofosfat yolağı ile pürin nükleotitlerinden ilk riboz-5 fosfat oluşur, riboz-5 fosfatın hipoksantine dönüşümü sonrası ksantin oksidaz enzimi ile hipoksantinden ksantin oluşumu sağlanır ve yine aynı enzimin katalizlemesiyle ksantin ürik aside dönüştürülür. Bu basamakta reaktif oksijen substratları (ROS) üretimi de gerçekleşmektedir (54). Ürat oksidaz enzimi ürik asidi çözünür bileşik olan allantoin oksitler; ancak bu enzim insanlarda bulunmamaktadır. İnsanlarda, üçte biri gastrointestinal sistemden, yaklaşık üçte ikisi de idrarla vücuttan uzaklaştırılmaktadır (55). Pürin metabolizması şekil 1’de gösterilmektedir (56).

Hiperürisemi

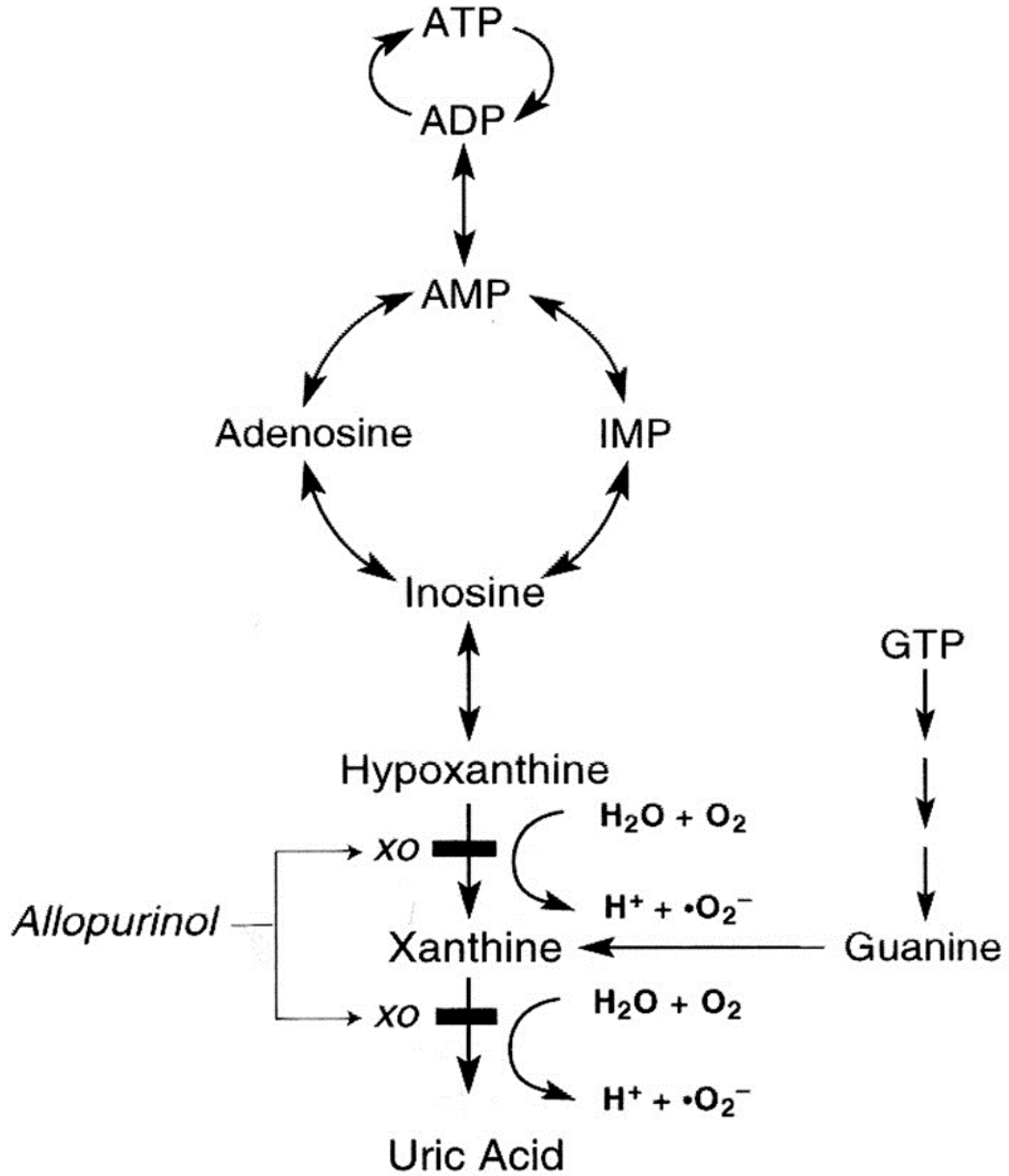
Ürik asidin kandaki normal aralığı cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Erkek cinsiyette 3,5-7,0 mg/dl, kadınlarda 2,5-5,8 mg/dl değerleri arası normal olarak kabul edilmektedir (53).

Üretiminde fazlalık ve/veya atılımında azalma nedeniyle plazma seviyesinin bu aralıkların üstüne çıkmasıyla hiperürisemiden bahsedilir. Bu iki mekanizma dışında lösemi ve lenfoma gibi malign hastalıkların da tedavisi esnasında meydana gelebilen tümör lizis sendromu, rabdomiyoliz ve hemoliz durumlarında, fruktoz ve alkol tüketiminde artışta, tiyazid grubu diüretikler başta olmak üzere ilaç kullanımında, Lesch-Nyhan sendromu ve Von Gierke hastalığı gibi bazı genetik mutasyonlar neticesinde ürik asit metabolizmasının bozulması sonucu hiperürisemi görülebilir (57).

Ürik Asit ve Kardiyovasküler Sistem

Ateroskleroz ve vasküler hasarda endotel temel rol oynamaktadır. Endotel hücrelerinden endotelin ve anjiotensin gibi vazokonstriktör maddelerle vazodilatasyona neden olan nitrik oksit (NO) salgılanır. Bu sayede tromboz ve hemostaz arasında denge kurularak aterosklerozdan korunma sağlanır. Stres varlığında NO ve süperoksit anyonu arasındaki denge bozulur. Artan süperoksit

anyonuna karşılık NO miktarında azalma gözlenir ve neticede adezyon moleküllerinin ekspresyonuna ve lökosit adezyonuna sebep olarak ateroskleroz ve inflamatuvar süreç tetiklenir (58).



Şekil 2.1. Ürik asit oluşumu ve pürin metabolizması

Ürik asit, serbest radikallerin %60'ının temizlenmesinden sorumludur (59). Aterosklerozun başlangıç evresinde normal aralıklarda seyreden ürik asit, antioksidan gibi davranır; ancak hiperürisemi gelişmesiyle antioksidan etki tersine dönerek prooksidan hale gelir (60). Ürik asidin ateroskleroz ve endotel fonksiyonu üzerine etkisinin değerlendirildiği sağlıklı erişkinlerde yapılan bir çalışmada normal

sınırlar aralığındaki serum ürik asit artışının bile kardiyovasküler risklerden ve metabolik sendromdan bağımsız olarak artmış karotis intima-media kalınlığı ve aort sertliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61).

Hiperürisemi son zamanlarda kalp yetmezliğiyle de ilişkilendirilmiştir (62). Kalp yetmezliği ve ürik asit seviyesinin değerlendirildiği bir çalışmada yüksek serum ürik asit seviyelerinin kronik kalp yetmezliği olan hastalarda prognozun bağımsız bir belirteci olduğu saptanmıştır (63).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubunu Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran yeni nesil oral antikoagülan kullanmakta olan 18-80 yaş grubu 501 hasta oluşturmaktadır. Hastalar geçirilmiş gastrointestinal sistem kanama öyküsüne göre retrospektif olarak taranmış ve hastaların daha önceki poliklinik başvurusu sırasında çalışılmış olan serum ürik asit seviyeleri değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların önceki başvurularında çalışılmışsa üre, kreatinin, elektrolit, albümin, hemogram, lipit profili değerleri de incelenmiştir. Kontrol grubunda ise önceden gastrointestinal kanama geçirmemiş yeni nesil oral antikoagülan kullanan hastalar değerlendirilmiştir. Çalışma 2022-2023 tarihleri arasında yapılmıştır.

Çalışma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.05.2022 tarih ve 2022/78 sayılı karar alınmıştır.

3.1. Örnek Büyüklüğü

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğine 2018-2022 tarihleri arasında girişi olan hastalar seçilmiştir. Yeni nesil oral antikoagülan kullanan 18-80 yaş arasındaki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1) Yeni nesil oral antikoagülan kullanıyor olmak
- 2) 18-80 yaş arası olmak

Çalışmadan Dışlama Kriterleri:

- 1) Kanama diyatezi oluşturacak hematolojik hastalığı olanlar
- 2) Karaciğer yetmezliği olan hastalar
- 3) Özofagus varis öyküsü olan hastalar

- 4) Renal yetersizliği olup diyaliz tedavisi alanlar
- 5) Romatizmal hastalığı olan ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullananlar
- 6) Son bir yıl içerisinde akut koroner sendrom geçirenler

3.2. Verilerin Analizi

Veriler Statistical Package for Social Science (SPSS) 21.0 paket programı ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygunluk için Kolmogorov-Smirnow testi yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı ve yüzde dağılımlar gösterilerek, ortalama±standart sapma ya da en küçük-en bk değerler verilmiştir. İstatistiki testlerden ki-kare testi, bağımsız gruplarda t testi, Mann-Whitney U testi ve Lojistik regresyon testi, tek yönlü Anova analizi uygulanmıştır. Tip 1 hata düzeyi $\alpha=0,05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma grubunu 18-80 yaş aralığında 501 kişi oluşturmaktadır. Hastaların 284'ü (%56,7) kadın, 217'si (%43,3) erkektir. En küçük yaş değeri 36, en büyük yaş değeri 79 olup yaş ortalaması $69,59 \pm 8,04$ 'dir. Gastrointestinal kanama geçiren 68 hasta (% 13,6) vardır. Çalışmaya alınan hastaların 132'si (%26,3) rivaroksaban, 186'sı (%37,1) edoksaban, 143'ü (%28,5) apiksaban, 40'ı (%8,0) dabigatran kullanmaktadır. Saptanan en küçük ürik asit değeri 2.60, en büyük ürik asit değeri ise 15.40 olup ortalaması 6.51 ± 2.31 , medianı 6.51'dir. Ürik asit referans aralığı normal değeri <5.6 mg/dL olup hastaların 271'inde (%54,1) ürik asit seviyesi yüksektir.

Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

	Özellik	N	%
Cinsiyet	Kadın	284	56,7
	Erkek	217	43,3
Yaş	18-65 yaş	128	25,5
	65-75 yaş	235	46,9
	75 yaş üzeri	138	27,5
Yeni Nesil Antikoagülan Kullanım Durumu	Rivaroksaban	132	26,3
	Edoksaban	186	37,1
	Apiksaban	143	28,5
	Dabigatran	40	8
GİS Kanama	Var	68	13,6
	Yok	433	86,4
KY	Var	150	29,9
	Yok	351	70,1
HT	Var	401	80,0
	Yok	100	20,0
DM	Var	197	39,3
	Yok	304	60,7
İnme	Var	60	12,0
	Yok	441	88,0
Vasküler Hastalık	Var	313	62,5
	Yok	188	37,5

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Hastaların tanıları oldukları KY, DM, HT, vasküler hastalık durumuna göre GİS kanama sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo 4.2. HAS-BLED ve CHA₂DS₂-VASc ortalaması

Skor	Değer
HAS-BLED (ort± SS)	2,46±1,18
CHA ₂ DS ₂ -VASc (ort± SS)	4,05±1,65

Tablo 4.3. NOAK gruplarının CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED ortalamaları

İlaçlar	CHA ₂ DS ₂ -VASc	HAS-BLED
Rivaroksaban	3,91	2,37
Edoksaban	4,15	2,54
Apiksaban	4,13	2,55
Dabigatran	3,82	2,02
Toplam	4,05	2,46

NOAK gruplarının ortalama CHA₂DS₂-VASc skorları arasında fark yoktur ($p>0.05$). (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. NOAK gruplarının CHA₂DS₂-VASc ortalamalarının karşılaştırılması

İlaçlar	CHA ₂ DS ₂ -VASc	P
Rivaroksaban	3,91	0,43
Edoksaban	4,15	
Apiksaban	4,13	
Dabigatran	3,82	
Toplam	4,05	

NOAK gruplarının HAS-BLED skoru karşılaştırılması yapıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. NOAK gruplarının HAS-BLED ortalamalarının karşılaştırılması

Grup	HAS-BLED	p
Rivaroksaban	2,37	0,44
Edoksaban	2,54	
Apiksaban	2,55	
Dabigatran	2,02	

Gruplar HAS-BLED skoru açısından karşılaştırıldığında Dabigatran ile rivoraksaban grubu arasında anlamlı fark saptanmamışken ($p=0,1$), dabigatran ile apiksaban, edoksaban karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p<0.01$). Dabigatran için farklılık olmasının nedeni çalışmamıza katılan dabigatran kullanan hasta sayısının az olması gösterilebilir.

Ürik asit ortalaması erkeklerde 6,85 mg/dl, kadınlarda 6,25 mg/dl olup (GA:-1,00 ve -0,19) fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Cinsiyete göre ürik asit düzeylerinin dağılımı

Ürik asit	Kadın (n:284)	Erkek (n:217)	T	P
ORT $\pm$ SS (En alt-en üst değer)	6,25 $\pm$ 2,24 (2,60-14,60)	6,85 $\pm$ 2,37 (3,30-15,40)	-2,897	0,004

Yaş artışı ile ürik asit düzeyi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ve korelasyon katsayısı 0.006 tespit edildi. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7. Yaş ile ürik asit düzeyi arasındaki ilişki

	Korelasyon Katsayısı	Sig.(2-tailed)
Yaş-ürik asit düzeyi	0,006	0,899

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetine göre GİS kanama gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Cinsiyete göre GİS kanama durumu

	GİS Kanama Var	Gis Kanama Yok	Toplam
Kadın (n,%)	34 (50,0)	250 (57,7)	284 (56,7)
Erkek (n,%)	34 (50,0)	183 (42,3)	217 (43,3)
Toplam (n,%)	68 (100)	433 (100)	501 (100)
χ^2		1,433	
P		0,231	

Hastaların toplam 68'inde (%13,6) gastrointestinal kanama görülmüş, bunların 34'ü (%50,0) erkek, 34'ü (%50,0) kadın olup cinsiyete göre GİS kanama ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

GİS kanaması olanlarda ürik asit ortalaması 7.87 mg/dl ve olmayanlarda 6.30 mg/dl olup, ürik asit ortalamaları arasında 1.57 (GA:-2,14 ve -0,99) fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Ürik asit düzeyi ile gastrointestinal kanama arasındaki ilişki

Ürik Asit	GİS Kanama Var (n:68)	GİS Kanama Yok (n:433)	T	P
ORT±SS (En alt-en üst değer)	7,87±2.46 (2,60-13,70)	6,30±2,22 (2,90-15,40)	-5,333	0,000

GİS kanaması olanlarda Ürik asit/Albümin oranı 2,27 ve GİS kanaması olmayanlarda 1,67 olup, ÜA/Alb oranları arasında 0,6 (GA:-0,77 ve -0,41) fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Ürik asit/albumin oranı ile gastrointestinal kanama arasındaki ilişki

ÜA/Alb	GİS Kanama	GİS Kanama	T	P
	Var (n:68)	Yok (n:433)		
ORT±SS (En alt-en üst değer)	2,27±0,78 (0,65-4,57)	1,67±0,7 (0,69-5,7)	-6,41	0,0001

Hastaların kullandıkları antikoagülan grubuna göre gastrointestinal kanama arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Antikoagülan grubuna göre gastrointestinal kanama arasındaki ilişki

İlaçlar	Gis Kanama Var (sayı/ %)	Gis Kanama Yok (sayı/ %)	Toplam (sayı / %)	χ^2	P
Rivaroksaban	21 (30,9)	111 (25,6)	132 (26,3)	7,484	0,058
Edoksaban	21 (30,9)	165 (38,1)	186 (37,1)		
Apiksaban	25 (36,7)	118 (27,3)	143 (28,6)		
Dabigatran	1 (1,5)	39 (9,0)	40 (8,0)		
Toplam	68 (100)	433 (100)	501(100)		

Çalışmaya alınan hastaların kullandığı antikoagülan grubuna göre ürik asit değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Ürik asit değerinin antikoagülan grubuna göre değerlendirilmesi

	N	ort±ss	F	P
Rivaroksaban	132	6,55±2,37	0,23	0,87
Edoksaban	186	6,43±2,19		
Apiksaban	143	6,51±2,28		
Dabigatran	40	6,75±2,82		
Toplam	501	6,51±2,31		

Hastaların ürik asit düzeyleri ile HAS-BLED ve CHA₂DS₂-VASc skorları arasında anlamlı korelasyon vardır. Ürik asit düzeyi arttıkça skor değerleri artmaktadır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED ile ürik asit düzeyi arasındaki korelasyon ve önemlilik düzeyi

	Korelasyon Katsayısı	P
CHA₂DS₂-VASc skoru-Ürik asit düzeyi	0,178	<0,001
HAS-BLED skoru-Ürik asit düzeyi	0,197	<0,001

Çalışmaya alınan hastaların GİS kanama durumu ile CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED skoru arasında korelasyon vardır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED skoru ile GİS kanama arasındaki korelasyon ve önemlilik düzeyi

	Korelasyon Katsayısı	P
CHA₂DS₂-VASc skoru-GİS Kanama	0,089	<0,05
HAS-BLED skoru-GİS kanama	0,387	<0,001

5. TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyon inme riskini artıran yaygın bir aritmidir. K vitamini antagonistlerinin atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inmeyi önlediği kanıtlanmıştır ve uzun zamandır kullanılan en yaygın oral antikoagülandır. Ancak K vitamini antagonistlerinin kullanımının terapötik fayda için dar bir pencere aralığında olması ve hastalar arasında bireysel belirgin farklılıklarının olması nedeniyle yaşam boyu pıhtılaşma izleminin takibine ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte, birçok hasta K vitamini antagonisti tedavisi için uygun değildir veya hastanın kendisi almak istememektedir. Bu durumda hastaların inme geçirme riski yükselmektedir. INR oranının terapötik aralıkta tutulması zordur ve çoğu hasta için hedef INR'nin %60'ından daha azında elde edilir. Bu durum K vitamini antagonisti tedavisinin potansiyel faydasını ortadan kaldırmakta ve inme riskini artırmaktadır (64). Yeni nesil oral antikoagülanlar bu hasta grubu için iyi bir alternatif seçenek olarak bulunmaktadır. Günümüzde yeni nesil oral antikoagülan kullanımı arttıkça bu ilaçlara bağlı yan etkilerin önemi artmaktadır.

Retrospektif olarak nonvalvüler AF olup NOAK kullanan 501 hasta üzerinde yaptığımız çalışmada ürik asit seviyesinin yüksekliği ile gastrointestinal sistem kanaması arasında anlamlı ilişki bulunduğunu saptadık ($p<0.001$). Bu hasta grubunda GİS kanama için bağımsız prediktörler; CHA₂DS₂-VASc skoru, HAS-BLED skoru, ürik asit düzeyi ve ürik asit düzeyi albumin oranı olarak saptandı.

CHA₂DS₂-VASc skoru; konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaşı 75 ve üstü olması (2 puan), diyabetes mellitus, stroke (2 puan), vasküler hastalık, yaşı 65 ile 74 arasında olması (1 puan), kadın cinsiyeti parametrelerinden oluşur. Daha önce yapılan çalışmalarda bu skorlamanın iskemik inmeyi öngördürücülüğü ile birlikte skorun yüksekliği ile kanama olayları riskinin arttığı tespit edilmiştir (65). Hastalarımızda CHA₂DS₂-VASc skorunun ortalama değeri 4,05 olup NOAK grupları arasında CHA₂DS₂-VASc skoru açısından anlamlı bir fark yoktu ($p:0.43$). Biz de çalışmamızda GİS kanaması olan hastalarda CHA₂DS₂-VASc skor

yüksekliğinin anlamlı korelasyonunun olduğunu saptadık (korelasyon katsayısı:0,089 $p<0,05$)

HAS-BLED skoru; hipertansiyon(sistolik>160 mm-Hg), anormal karaciğer ya da böbrek fonksiyonu, stroke, kanama öyküsü, labil INR, yaş (>65), ilaç ya da alkol kullanımı sorgulandığı bir skarlama sistemidir. AF'li hastaların bireysel kanama riskini değerlendirmek için kolay ve pratik olan HAS-BLED skarlama sisteminin klinik uygulamalarda kullanılması önerilmektedir (66).

Lip ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada HAS-BLED skoru 3 ve üstünde olması durumunda GİS kanama riskinin arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada kanama riskine bağlı NOAK kullanımının varfarine üstün olduğu belirtilmiştir (67).

Biz çalışmamızda HAS-BLED skoru ile GİS kanama arasında anlamlı korelasyon tespit ettik (korelasyon katsayısı: 0.387 $p<0.001$). NOAK gruplarının HAS-BLED skoru arasında anlamlı fark yoktu; fakat dabigatran grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında fark saptandı. Şöyle ki; dabigatran grubu hastalarının HAS-BLED skor ortalaması ile rivoraksaban grubu hastalarının HAS-BLED skor ortalaması arasında anlamlı fark yoktu ($p:0,1$); ancak dabigatran apiksaban ve edoksabanla karşılaştırıldığında HAS-BLED skor ortalaması açısından anlamlı fark vardı (0.01). Dabigatran için HAS-BLED skorunda farklılık olmasının nedeni olarak çalışmamızdaki dabigatran kullanan hasta sayısının az olması gösterilebilir. Aynı zamanda hastaların ürik asit düzeyleri ile HAS-BLED skorları arasında anlamlı derecede korelasyon saptadık. Ürik asit düzeyi arttıkça skor değerleri artmaktadır.

Kanama riski; hastanın kendisine ve kullandığı ilaçlar gibi birçok faktöre bağlıdır. Bunlardan bazıları değiştirilemez risk faktörleri, bazıları ise değiştirilebilir risk faktörleridir. Yaş, cinsiyet ve ırk değiştirilemez risk faktörleridir. Değiştirilebilir risk faktörleri; aktif peptik ülser, son 3 ay içinde GİS kanama hikayesi, platelet sayısının 30.000 altında olması, koroner yoğun bakım yatış öyküsü, GFR<30 ml/dk, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olması, aktif malignite bulunması, romatolojik hastalık bulunması olarak kabul edilebilir. Kanama riski GFR 30ml/dk altındaysa 2 kat, 30-60 ml/dk arasındaysa 1.5 kat artmaktadır (68,69). Bu sebeple biz çalışmamızda bu değiştirilebilir risk faktörlerini dışladık.

Daha önce yapılan bir klinik çalışmada; oral antikoagölan kullanmakta iken GİS kanama nedeni ile NOAK tedavisine devam edilmeyen hastalar, oral antikoagölan kullanıp GİS kanama geçirmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında tedavisi kesilen grupta inme ve sistemik emboli gelişmesi, majör kanama tekrarı ve mortalite artışı daha yüksek oranda saptanmıştır (70). Varfarin ile NOAK'ların karşılaştırıldığı birçok çalışmada varfarine göre NOAK'ların GİS kanama görülme sıklığının daha az olduğu saptanmıştır (71).

GİS kanama fatal kanamaya neden olabilecek bir durum olup RİETE çalışmasında 24 000 venöz tromboemboli olup oral antikoagölan alan hastalardan ölen 135 hastanın GİS kanama nedeni olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada GİS kanama nedenlerine bakıldığında; malignite öyküsü, alkolizm, özefagus varisleri, antiplatelet kullanımı, kemoterapi alma hikayesi ve daha önce geçirilmiş GİS kanama hikayesi saptandı. Biz çalışmamızda bu nedenleri dışlayarak NOAK'a bağlı GİS kanama sıklığını araştırdık.

Çalışmalarda dabigatran (150 mg 2x1), edoksaban (60mg1x1), rivaroksan (20mg 1x1) GİS kanama gelişmesi açısından yüksek riskli olarak bulunmuştur (72). Literatür araştırmalarında genel olarak NOAK'lardan rivakroksabanın en çok GİS kanamaya neden olduğu, sonrasında dabigatran ve edoksabanın benzer oranlarda GİS kanamaya neden olduğu saptanmıştır. GİS kanamanın en az sıklıkta görüldüğü NOAK ise apiksabandır (73).

ROCKET AF çalışmasında GİS kaynaklı majör kanama olayı rivaroksaban grubunda 224 hasta (%3,2) iken varfarin grubunda 154 (%2,2) hastadır. Rivaroksaban ile varfarin grubu bu açıdan karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$).

Gerek yaşam verilerinde, gerekse varfarin ile kıyaslandığında apiksabana bağlı daha az GİS kanaması vakası tespit edilmiştir. Dabigatran ve edoksabanda GİS kanama sıklığı benzer şekilde olurken, rivaroksabanda GİS kanama sıklığı artmıştır (74).

Bizim çalışmamızda ROCKET AF çalışmasındaki gibi rivaroksaban grubunda GİS kanama oranı yüksek saptanmamıştır. Rivaroksaban kullanan hastalar, diğer NOAK gruplarındakine benzer GİS kanama oranına sahiptir. Bu durum çalışmamızdaki NOAK gruplarının CHA₂DS₂-VASc skoru ve HAS-BLED skoru arasında anlamlı fark saptanmamasından ve grupların hasta sayılarının farklı olmasından dolayı olabilir.

ARİSTOTLE çalışmasında varfarin ile karşılaştırıldığında apiksabanın kanama oranında % 27 azalma sağladığı saptanmıştır (P<0.001) (75). RE-LY çalışmasında dabigatranın (150mg 2x1) GİS kanamasına, varfarine kıyasla daha fazla neden olduğu saptanmıştır (dabigatran %1,85'e karşı varfarine göre %1,25; P=0,001) (76).

Edoksaban ile yapılan ENGAGE AF-TIMI çalışmasında edoksabanın (60 mg 1x1) yıllık gastrointestinal kanama oranı, varfarinden daha yüksek saptanmıştır (%1,51'e karşılık %1,23) (42).

NOAK'ların bire bir karşılaştırıldığı prospektif bir çalışma henüz yapılmamıştır. Yapılan bir meta analizde; apiksabanın dabigatran ve rivaroksaban ile karşılaştırıldığında daha düşük GİS kanamasına neden olduğu saptanmıştır (77).

Biz çalışmamızda GİS kanama geçiren hastaları aldığı NOAK'a göre değerlendirdiğimizde; GİS kanaması olanların %30,9'unun rivaroksaban, %30,9'unun edoksaban, %36,5'inin apiksaban ve %1,5'inin dabigatran kullanan hastalar olduğunu saptadık. Retrospektif yaptığımız çalışmamızda NOAK grupları arasında GİS kanama gelişme açısından anlamlı bir fark saptamadık (p>0,058). NOAK kullanan hasta gruplarının hasta sayılarının farklı olması (rivaroksaban 132 kişi (%26,3), edoksaban 186 kişi (%37,1), apiksaban 143 kişi (%28,6), dabigatran 40 kişi (%8)), varfarin kullanan hastaların olmaması, çalışmamızın belli bir süre içinde sınırlı hasta sayısı verileri ile yapılmış olması bu sonuçları tespit etmemize neden olmuş olabilir. Özellikle dabigatran kullanan hasta sayısının az olması NOAK'ların bire bir GİS kanama eğiliminin değerlendirilmesine yeterli veriyi sağlamamaktadır.

Ürik asit yüksekliği; GUT, böbrek taşı, tümör lizis sendromu ve akut böbrek yetmezliğine neden olmakla birlikte kardiyovasküler sistem ve DM ile ilişkisi tartışmalıdır. İn vitro çalışmalarda serum ürik asit konsantrasyonunun yüksekliğinin, böbrek hastalıkları ve metabolik sendroma neden olduğu gösterilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda artmış ürik asit düzeyinin; böbrek hastalıkları, hipertansiyon, metabolik sendromla ilişkili olduğu öngörülse de böbrek hastalıkları üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Ancak yapılan birçok çalışmada ürik asit seviyesinin azaltılmasının; hipertansiyon, böbrek hastalıkları ve insulin direnci üzerinde olumlu etkisi olduğu saptanmıştır (78).

Çalışmamızda ürik asit düzeyini erkeklerde 6,85 mg/dL kadınlarda 6,25 mg/dL olarak saptadık. Bizim verilerimiz literatürdeki gibi erkeklerde ürik asit seviyesinin kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir (79).

Yapılan bir çalışmada ürik asit düzeyinin yaşla arttığı; ancak bu artışın erkeklerde yaş ile daha orantılı olduğu saptanmıştır (80). Biz yaptığımız çalışmada yaşın ilerlemesi ile ürik asit düzeyi arasında anlamlı bir korelasyonun olmadığını saptadık (korelasyon katsayısı:0,006 Sig.(2-tailed):0,899).

Çalışmamızda ayrıca ürik asit yüksekliğinin HAS-BLED ve CHA₂DS₂-VASc skorlarının yüksekliği ile arasında anlamlı korelasyon mevcuttur (HAS-BLED için korelasyon katsayısı: 0,197 p<0,001 CHA₂DS₂-VASc için korelasyon katsayısı: 0.197 p<0,001)

Ürik asit doğal bir antioksidan ve antienflamatuvardır ve endotel hücrelerin stabilizasyona etkisi vardır (81). Ürik asit yüksekliği ile GİS kanama arasında korelasyon olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Jansen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ürik asit düzeyi yüksekliğinin GİS kanamaya neden olduğu saptanmıştır (82). Diğer bir araştırmada da kolon divertikülü olan hastalarda ürik asit yüksekliğinin GİS kanamasına neden olduğu saptanmıştır (83). Bu yapılan çalışmalarda hastaların NOAK kullanımı açısından değerlendirilmesi yapılmamıştır. Biz yaptığımız çalışmada NOAK alan nonvalvüler AF hastalarında NOAK çeşidinden bağımsız olarak ürik asit düzeyi yüksekliğinin GİS kanamasıyla ilişkili olduğunu saptadık (p<0.001).

Serum albümin düzeyi düşüklüğü (hipoalbuminemi); kalp yetmezliği, siroz, kronik böbrek yetmezliğinde artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (84).

Albumin en baskın plazma proteini olup plazma onkotik dengesi ve sıvı dengesinin korunmasını sağlar. Bununla birlikte antioksidan özelliği mevcuttur. Varis dışı üst GİS kanaması olan hastalarda hipoalbuminemi sık görülmekte ve hipoalbumineminin kanama epizodunun şiddetini yansıttığı görülmektedir. Aynı zamanda hipoalbumineminin GİS kanamasında daha komplike bir seyirle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (85). Ürik asit albümin oranının akut böbrek yetmezliği ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86). Bizim çalışmamızda GİS kanaması olanlarda Ürik asit/Albumin oranı 2,27 ve GİS kanaması olmayanlarda 1,67 olup, ÜA/Alb ortalamaları arasında 0,6 (GA:-0,77 ve -0,41) fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Biz de çalışmamızda GİS kanaması olan hastalarda ürik asit albümin oranını GİS kanaması olmayan hastalara göre daha yüksek saptadık.

5. SONUÇLAR

Sonuç olarak; yeni nesil oral antikoagölan kullanan ve GİS kanaması olan ve olmayan hastalarla yaptığımız bu retrospektif çalışmada, yeni nesil oral antikoagölan kullanan hastalarda GİS kanaması gelişimi açısından ürik asit düzeyi yüksekliğinin öngördürücü olabileceğini saptadık. Bu hastaların takibinde ürik asit seviyelerinin göz önünde bulundurularak, kanama riskinin yüksek olduğu düşünülen hastaların daha yakından takibinin uygun olduğu kanısındayız.



KAYNAKLAR

1. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130(2):138-146.
2. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):219-229.
3. Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, et al. Effect of Uric Acid-Lowering Agents on Endothelial Function. *Hypertension*. 2017;69(2):243-248.
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528.
5. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017 Apr 28;120(9):1501-1517.
6. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-84. COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) ve Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)
7. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
8. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235–2243.

9. Staerk L, Wang B, Preis SR, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ* 2018;361:k1453.
10. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52
11. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
12. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, et al. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:917–921.
13. Lubitz SA, Lunetta KL, Lin H, et al. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1200–1210.
14. Gosselink ATM, Crijns HJGM, Van Den Berg MP, et al: Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: A controlled study *Br Heart J* 1994; 72: 161-6.
15. Carlsson J, Neuzner J, Rosenberg YD: Therapy of atrial fibrillation: Rhythm control versus rate control. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 891-903.
16. Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A metaanalysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-16.
17. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, et al. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1795-1803.
18. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, et al. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a randomized, double-blinded trial. *Ann Intern Med* 1987;106:503–6.
19. Brignole M, Menozzi C: Control of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation: drugor ablation? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 348-56.
20. Wang RX, Lee HC, Hodge DO, et al. Effect of pacing method on risk of sudden death after atrioventricular node ablation and pacemaker implantation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013 May;10(5):696-701.

21. Bradley DJ, Shen WK. Overview of management of atrial fibrillation in symptomatic elderly patients: pharmacologic therapy versus AV node ablation. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:284-287.
22. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, et al. Guidelines for management of atrial fibrillation, *European Heart Journal* 2016; 37:2893–962.
23. Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005;112(12):1687-91.
24. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327(20):1406.
25. Nielsen PB, Chao TF *Thromb Haemost*. The risks of risk scores for stroke risk assessment in atrial fibrillation. 2015 May;113(6):1170-3. Epub 2015 Mar 11.
26. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, et al. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
27. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:297-306.
28. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, et al. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:122-132.
29. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12:1360–420.
30. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
31. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.

32. Healey JS, Hart RG, Pogue J, et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008;39:1482-6.
33. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, et al. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96.
34. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-37.
35. Ertas F, Eren NK, Kaya H, et al. AFTER Investigators. The atrial fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry (AFTER). *Cardiol J*. 2013;20(4):447-52.
36. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, et al. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2006;37:1075–1080.
37. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.
38. Strate LL. Lower GI bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005;34:643–664.
39. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
40. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
41. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
42. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104.

43. Yao X, Gersh BJ, Sangaralingham LR, et al. Comparison of the CHA₂DS₂-VASc, CHADS₂, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA risk scores in predicting non-vitamin K antagonist oral anticoagulants-associated bleeding in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2017;120:1549-1556.
44. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, et al. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR₂HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014 Sep;40(3):277-84.
45. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, et al. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and Delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. *Thromb Haemost* 2018;118:768-777.
46. El-Tawil AM. Trends on gastrointestinal bleeding and mortality: where are we standing? *World J Gastroenterol*. 2012;18(11):1154-1158.
47. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-1187.e3.
48. Moledina SM, Komba E. Risk factors for mortality among patients admitted with upper gastrointestinal bleeding at a tertiary hospital: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2017 Dec 20;17(1):165.
49. Feldman M, Friedman LS, LJ B, Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 2016. CHAPTER 20 Gastrointestinal Bleeding p. 297-334.
50. Kim BSM, Li BT, Engel A, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: a practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(4):467-478.
51. Chalasani N, Patel K, Clark WS, et al. The prevalence and significance of leukocytosis in upper gastrointestinal bleeding. *The American journal of the medical sciences*, 1998. 315(4): p. 233-236.
52. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, et al. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013 Oct;3(3):208-220.
53. Price CP, James DR. Analytical reviews in clinical biochemistry: the measurement of urate. *Annals of clinical biochemistry*. 1988;25 (Pt 5):484-98.
54. Iliesiu A, Campeanu A, Dusceac D. Serum uric acid and cardiovascular disease. *Maedica J Clin Med*. 2010; 5(3): 186-192.

55. Boban M, Kocic G, Radenkovic S, et al. Circulating purine compounds, uric acid, and xanthine oxidase/dehydrogenase relationship in essential hypertension and end stage renal disease. *Ren Fail.* 2014 May;36(4):613-8.
56. Marro PJ, Baumgart S, Delivoria-Papadopoulos M, et al. Purine metabolism and inhibition of xanthine oxidase in severely hypoxic neonates going onto extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Res.* 1997 Apr;41(4 Pt 1):513-20.
57. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 15;213:8-14.
58. Dzau VJ. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis. *Hypertension* 2001; 37:1047.
59. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008 Jun;27(6):608-19.
60. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003;44(3): 512- 521.
61. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *International journal of clinical practice.* 2005;59(11):1276-82.
62. Ekundayo OJ, Dell'Italia LJ, Sanders PJ, et al. Yaşlı erişkinlerde hiperürisemi ve olay kalp yetmezliği arasındaki ilişki: Eğilim uyumlu bir çalışma. *Uluslararası Kardiyoloji Dergisi.* 2010; 142 :279–287.
63. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and Survival in Chronic Heart Failure: Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging. *Circulation.* 2003;107:1991–1997
64. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:624-31.
65. Maeda T, Nishi T, Funakoshi S, et al. Risks of Bleeding and Stroke Based on CHA2DS2-VASc Scores in Japanese Patients With Atrial Fibrillation: A Large-Scale Observational Study Using Real-World Data. *J Am Heart Assoc.* 2020 Mar 3;9(5):e014574.
66. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1093-100.

67. Lip GYH, Keshishian AV, Zhang Y, et al. Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients With High Risk of Gastrointestinal Bleeding. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug 2;4(8):e2120064.
68. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011 Jan;139(1):69-79.
69. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4693
70. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A, et al. Burden of major gastrointestinal bleeding among oral anticoagulant-treated non-valvular atrial fibrillation patients. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021 Mar 21;14:1756284821997352.
71. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018 Dec 4;320(21):2221
72. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 21;23(11):1954-1963.
73. Anghel L, Sascău R, Trifan A, et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and the Gastrointestinal Bleeding Risk in Real-World Studies. *J Clin Med*. 2020 May 9;9(5):1398.
74. Chan YH, Yeh YH, Tu HT, et al. Bleeding risk with dabigatran, rivaroxaban, warfarin, and antiplatelet agent in Asians with non-valvular atrial fibrillation. *Oncotarget*. 2017 Oct 24;8(58):98898-98917.
75. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
76. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
77. Menichelli D, Del Sole F, Di Rocco A, et al. Real-world safety and efficacy of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 605 771 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021 Apr 9;7(F11):f11-f19.

78. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jun;71(6):851-865.
79. Chen LH, Zhong C, Xu T, et al. Sex-specific Association Between Uric Acid and Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Study from CATIS Trial. *Sci Rep.* 2016 Nov 30;6
80. Zitt E, Fischer A, Lhotta K, et al. Sex- and age-specific variations, temporal trends and metabolic determinants of serum uric acid concentrations in a large population-based Austrian cohort. *Sci Rep.* 2020 May 5;10(1):7578.
81. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, et al. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis.* 2000 Jan;148(1):131-9.
82. Jansen A, Harenberg S, Grenda U, et al. Risk factors for colonic diverticular bleeding: a Westernized community based hospital study. *World J Gastroenterol.* 2009 Jan 28;15(4): 457-61.
83. Sugihara Y, Kudo SE, Miyachi H, et al. Analysis of Risk Factors for Colonic Diverticular Bleeding: A Matched Case-Control Study. *Gut Liver.* 2016 Mar;10(2):244-9.
84. Vincent JL, Russell JA, Jacob Met al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care.* 2014 Jul 16;18(4):231.
85. Tung CF, Chow WK, Chang CS, et al. The prevalence and significance of hypoalbuminemia in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology.* 2007 Jun;54(76):1153-6.
86. Özgür Y, Akın S, Yılmaz NG, et al. Uric acid albumin ratio as a predictive marker of short-term mortality in patients with acute kidney injury. *Clin Exp Emerg Med.* 2021 Jun;8(2):82-88.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanan Hastalarda Serum Ürik Asit Düzeyi ile Gastrointestinal Kanama Sıklığı Arasındaki İlişki”
-----------------------	---

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR
	TELEFON	266 612 14 61-216707
	FAKS	
	E-POSTA	bauklinetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Seda Elçim YILDIRIM			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR(TIP FAKÜLTESİ)			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı'nın
Unvanı/Adı: Prof. Dr. Fuat EREL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanan Hastalarda Serum Ürik Asit Düzeyi ile Gastrointestinal Kanama Sıklığı Arasındaki İlişki”
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/78	Tarih:25.05.2022				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Eyüp AVCI	Kardiyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Elif AKSÖZ	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Balıkesir KEAS Organize Sanayi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balıkesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Serhat ALDEMİR	Emekli		E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.