

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATRİYAL FİBRİLASYON NEDENLİ İSKEMİK İNMEDE ORAL
ANTİKOAGULAN TEDAVİ: GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Dr. Gökhan KÜÇÜKSEZGİN
ORCID No:0000-0003-4467-3445

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR
MART 2024

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ATRİYAL FİBRİLASYON NEDENLİ İSKEMİK İNMEDE ORAL
ANTİKOAGULAN TEDAVİ: GERÇEK YAŞAM VERİSİ**

Dr. Gökhan KÜÇÜKSEZGİN
ORCID No:0000-0003-4467-3445

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erdem YAKA
ORCID No: 0000-0002-6644-4240

İZMİR
MART 2024

TEZ KABUL ONAYI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğrencisi Gökhan KÜÇÜKSEZGİN tarafından hazırlanan ATRİYAL FİBRİLASYON NEDENLİ İSKEMİK İNMEDE ORAL ANTİKOAGULAN TEDAVİ: GERÇEK YAŞAM VERİSİ başlıklı tez çalışması 26/03/2024 Günü, 10:00-12:00 saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/~~OY ÇOKLUĞU~~ ile UZMANLIK TEZİ olarak kabul/~~ret~~ edilmiştir.

Jüri Başkanı: , Erdem YAKA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Tezi onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~
ORCID ID: 0000-0002-6644-4240


Üye: Prof. Dr.  ÖZTÜRK
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
Tezi onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~
ORCID ID: 0000-0002-9784-6779

Üye: Doç Dr. Ayşe GÜLER
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
Tezi onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~
ORCID ID: 0000-0001-465-3743

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “ATRİYAL FİBRİLASYON NEDENLİ İSKEMİK İNMEDE ORAL ANTİKOAGULAN TEDAVİ: GERÇEK YAŞAM VERİSİ” başlıklı Uzmanlık Tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Gökhan KÜÇÜKSEZGİN

25/01/2024



TEŞEKKÜR

Nöroloji Anabilim Dalında uzmanlığım süresince bilgi, deneyim ve yaklaşım açısından değerli katkılarını esirgemeyen, bilimsel yönden her konuda bana yardımcı olan tez danışmanım Prof. Dr. Erdem YAKA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmam ve asistanlığım sırasında nöroloji alanında tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım bölümde bulunan tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Asistanlığım esnasında beni bilimsel yönden destekleyip motive eden ve emekli olan değerli hocam Prof. Dr. Serkan ÖZAKBAŞ'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık tezi çalışmam sırasında elde edilen verilerimin istatistiksel değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Pembe KESKİNOĞLU'na ayrıca teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlığım sırasında birlikte çalıştığım ve karşılıklı birbirimize destek verdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma da teşekkür eder, meslek hayatlarında başarılar dilerim.

Asistanlık boyunca yanımda desteklerini hep hissettiğim nöroloji servis ve poliklinik çalışanlarına da teşekkür ederim.

Beni ben yapan, annem-babam-dostum-kardeşim-abim Denizhan Küçüksezgin'e ışıyla aydınlanmamı sağladığı için teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olup bana desteklerini bıkmadan ve verebileceği her farklı şekilde veren sevgili babam Mehmet Zeki Küçüksezgin'e teşekkür ederim.

Annem Prof. Dr. Filiz Küçüksezgin'e sorumluluk sahibi ve eşitlikçi bir akademik hayatın mümkün ve devam ettirilebilir olduğunu gösterip hayata liyakat ve eşitlik gözlükleriyle bakabilmeme yardımcı olduğu ve bunları hep en şefkatli şekilde yapabildiği için ayrıca en içten şekilde teşekkür ederim.

Gökhan KÜÇÜKSEZGİN

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
BÖLÜM BİR – GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Araştırmanın Amacı	3
BÖLÜM İKİ – TEMEL KAVRAMLAR	4
2.1. Tanımlar ve Epidemiyoloji	4
2.2. Risk Faktörleri	5
2.3. Kardiyembolik İnme Patofizyolojisi	7
2.4. Atriyal Fibrilasyon ve Diğer Atriyal Aritmiler ile Gelişimleri	8
2.4.1. Trombojenik Atriyal Substrat	10
2.5. Klinik ve Tanı	12
2.5.1. Fiziksel Bulgular	13
2.6. Tanısal Testler	13
2.6.1. Parankimal Değerlendirme	13
2.6.2. Kardiyak Değerlendirme	15
2.6.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme	16
2.6.4. Kardiyak BT ve MRG	17
2.6.5. Vasküler Durum Değerlendirmesi	17
2.6.6. Serolojik Değerlendirme	19
2.7. Tedavi	19
2.7.1. Akut Dönem Tedavileri	19
2.7.2. Sekonder Profilaksi	21
2.8. Prognoz	27
2.9. Kardiyembolik İnme ve Geleceği	27

BÖLÜM ÜÇ -GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Araştırmanın Tipi	29
3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı	29
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları	30
3.4. Araştırmanın Değişkenleri	30
3.5. Veri Toplama Araçları	31
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi	31
 BÖLÜM DÖRT - BULGULAR	 33
4.1. Demografik Değerlendirme ve Tedavi Tercihleri	33
4.2. Sonlanım Noktaları Açısından Değerlendirme	37
 BÖLÜM BEŞ - TARTIŞMA	 41
 BÖLÜM ALTI – SONUÇ VE ÖNERİLER	 48
 KAYNAKLAR	 49
EKLER	64
EK 1. Etik Kurul Onayı	64
EK 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	72
EK 3. Olgu Rapor Formu Örnek	75
EK 4. Özgeçmiş	81

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Hastaların demografik ve özgeçmiş özelliklerinin dağılımı	33
Tablo 2. Başvuru sırasında klinik özellikler, başlanan tedaviler, öyküde OAK-AA tedavilerinin dağılımı	34
Tablo 3. OAK tedavi gruplarına göre demografik, klinik ve özgeçmiş özelliklerin dağılımının karşılaştırılması	36



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Virchow triadı.....	8
Şekil 2. Sistemik vasküler risk faktörleri, AF ve anormal atriyal substratın inme ile ilişkisi.....	11
Şekil 3. Kardiyojenik emboli yağmurunu gösteren difüzyon ağırlıklı beyin MRG. Tipik kama şeklindeki enfarkt (büyük oklarla belirtilen alan) ve diğer bilateral hemisferik daha küçük enfarktlar (küçük oklar).....	14
Şekil 4. Kompleks plak (beyaz ok) içeren torasik aortun transözofageal uzun eksenli (90 derece) görünümü.....	15
Şekil 5. Karotis anjiyoplasti sırasında transkraniyal Doppler, orta serebral arterde mikroembolik sinyallerin (HITS) β üremesi.....	18
Şekil 6. Kardiyak baypas ameliyatı sırasında aortanın manipüle edildiği bir anda orta serebral arterden alınan transkraniyal Doppler kaydı. Beyaz çizgiler (HITS) mikroembolileri temsil etmektedir.....	19
Şekil 7. İnmeden önce OAK kullanmayan (OAKnaif) hastaların taburculuktaki OAK tercihlerinin yüzde dağılımı	37
Şekil 8. Önceden OAK kullananlar ile kullanmayanların sağkalım süreleri	38
Şekil 9. İnme şiddetine göre sağkalım süreleri	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF	: Atriyal fibrilasyon
AFAS	: Anti-fosfolipid antikor sendromu
BT	: Beyin Tomografisi
CCS	: Causative Classification System
DVT	: Derin ven trombozu
DWI	: Diffusion Weighted Imaging
ESUS	: Embolic Strokes of Undetermined Source
GİA	: Geçici iskemik atak
INR	: International Normalization Ratio
İİ	: İskemik inme
KMP	: Kardiyomyopati
LAA	: Sol atriyal apendiks
LV	: Sol ventrikül
MAK	: Mitral anulus kalsifikasyonu
MI	: Myokard enfarktüsü
MRI/MRG	: Magnetic Resonance Imaging
mRS	: Modifiye Rankin Skoru
MVP	: Mitral valv prolapsusu
NIHS	: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (National Institutes of Health Stroke Scale)
NOAK	: Non vitamin K antagonisti oral antikoagulanlar
NVAF	: Non-Valvüler Atriyal fibrilasyon
OAK	: Oral antikoagulan
ORF	: Olgu rapor formu
PFO	: Patent Foramen Ovale
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
SE	: Sistemik emboli
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SWI	: Susceptibility Weighted Imaging
TCD	: Transkraniyel Doppler
TEE	: Transözofageal ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
VKA	: Vitamin K antagonisti/Varfarin

ATRIYAL FİBRİLASYON NEDENLİ İSKEMİK İNMEDE ORAL ANTİKOAGULAN TEDAVİ: GERÇEK YAŞAM VERİSİ

Uzmanlık Tezi

Gökhan KÜÇÜKSEZGİN

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmanın amacı; Atriyal fibrilasyon (AF) olan ve oral antikoagulan tedavi (OAK) başlanmış akut inme hastalarını 9 ay takip ederek OAK'ları kıyaslamaktır. Tekrarlayan iskemik inme (İİ), sistemik emboli (SE), kanama, ölüm sonlanımları için, zaman bağımlı analizlerle tedavi gruplarına göre risk analizi yapılmıştır. 11.01.2022-11.10.2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi ve Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanelerine gelen, nonvalvüler AF olup son 14 gün içinde inme geçirmiş, OAK başlanmış 104 hastanın 1,3,6 ve 9. aylarda izlendiği prospektif kohort bir çalışmadır. Son hastamızın son kontrolü 11.07.2023 tarihinde yapılmıştır.

Temel sonuç değişkenleri tedavilerin başarısızlıklarını belirleyen tekrarlayan inme, kanama, ölümdür. Sonuç değişkenlerini etkileyen özellikler zamana bağımlı risk analiziyle değerlendirilmiş olup temel bağımlı değişken, Varfarin/NOAK olarak gruplandırılmış olan antikoagulan tedavilerdir. Demografik, sağlık özgeçmiş bilgileri, acile geliş Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHS) skoru, inme şiddeti tanımlayıcı ve analitik değerlendirilmiştir.

Taburculukta hastaların %22,1-77,9 sıklıkta Varfarin/NOAK dağılımı gözlenmiştir. Seksen yaş üzerinde NOAK grubu ilaçların Varfarin'den daha sık tercih edildiği saptanmıştır($p=0,011$). Diğer demografik özgeçmiş özellikleri OAK tedavi tercihinin etkilememiştir. 14 ölüm gözlenmiş olup, 2'si (%8,7) Varfarin, 12'si (%14,8) NOAK tedavi grubundadır. OAK tedavi gruplarına göre ölüm sıklıkları farklı değildir($p=0,680$). İzlemde İİ, SE, kanama geçiren toplam 7 hastanın, 4'ünde tekrarlayan inme ve SE, 3 hastada kanama ve kanama olan 1 hastada ise ölüm gözlenmiştir. Ölüm hariç inme, SE, kanama sayısı düşük ($n=6$) olduğu için ölümle birleştirilerek de analizler gerçekleştirilmiştir. Ölüm sonucu için sağkalım analizinde; tedavi grupları ortalama sağkalım süreleri (Varfarin=259.3, NOAK=243.8 gün) arasında istatistiksel fark saptanmamıştır($p=0,680$). Ölüm ve diğer sonuç değişkeni için tedavi gruplarının ortalama sağkalım süreleri farklı bulunmamıştır($p=0,314$). İİ ve SE kompozit sonlanımı açısından NOAK grubu Varfarinden üstün saptanmıştır. Kalan sonuç değişkenleri açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Anahtar Sözcükler: antikoagulan tercihi, atriyal fibrilasyon, kardiyembolik inme, sağkalım, Varfarin-NOAK

Tezin sayfa sayısı: 93

Danışman: Prof. Dr. Erdem YAKA

ORAL ANTICOAGULANT TREATMENT IN THE CONTEXT OF ATRIAL FIBRILLATION AND ACUTE STROKE: REAL LIFE DATA

Medical Specialization Thesis

Gökhan KÜÇÜKSEZGİN

DOKUZ EYLÜL UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

Department of Neurology

ABSTRACT

The aim of this study was to follow up acute stroke patients with atrial fibrillation(AF) who were started on oral anticoagulants(OACs) for 9 months and compare OACs. Risk analysis was performed for the outcomes of recurrent ischemic stroke(IS), systemic embolism(SE), bleeding, and death according to treatment groups with time-dependent analyses. Between 11.01.2022 and 11.10.2022, 104 patients with nonvalvular AF who had a stroke within the last 14 days and who were started on OAC collected at Dokuz Eylül University and Tepecik Training and Research Hospitals. They were followed up at 1,3,6 and 9. months. The final visit of our last patient was made on 11.07.2023.

The main outcome variables were recurrent stroke, bleeding, and death, which determine treatment failures. The characteristics affecting the outcome variables were evaluated by time-dependent risk analysis and the main variable was anticoagulant treatment grouped as warfarin/DOAC. Demographic and health information were evaluated descriptively and analytically.

Warfarin/DOAC distribution was observed with a frequency of 22,1-77,9%. It was found that DOAC group drugs were preferred more frequently than Warfarin over the age of 80years($p=0,011$). Other demographic characteristics did not affect OAC treatment preference. DOAC group was superior to Warfarin in terms of the composite outcome of IS and SE. 14 deaths were observed, 2(8,7%) in the Warfarin and 12 (14,8%) in the DOAC treatment group. The frequency of deaths was not different in the OAC treatment groups($p=0,680$). Of a total of 7 patients who had IS, SE and bleeding during follow-up, recurrent stroke and SE were observed in 4, bleeding in 3 patients and death in 1 patient with bleeding. Since the number of strokes, SE, bleeding excluding death were low($n=6$), analyses were also performed by combining with death. In the survival analysis for the outcome of death (Warfarin=259,3, DOAC=243,8days) ($p=0,680$) and other outcome variables ($p=0,314$). There was no statistically significant difference.

Keywords: anticoagulant preference, atrial fibrillation, cardioembolic stroke, survival, warfarin-DOAC

Page number: 93

Advisor: Prof. Dr. Erdem YAKA

BÖLÜM BİR

GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

İnme etiyojisinde kardiyembolizmin rolü yıllar içerisinde daha iyi anlaşılmış ve kardiyembolik etiyojideki inmelerde klinik sonlanımın daha ağır seyredebileceği gözlenmiştir (1,2). Atrial fibrilasyon (AF) pulmoner venler ile sol atriumun bileşkesinden kaynaklanan bir aritmidir (3). Kardiyembolik inmelerin en önemli etiolojik faktörüdür (1,2,4-7). AF sıklığı ilerleyen yaş ile artmakta, görülme oranı >80 yaşta %20' lere ulaşmaktadır (8).

Beyin damarlarında tıkanıklığa bağlı oluşan inmelerin akut dönem sonrasında ömür boyu kullanılması adına antiagregan/antikoagulan ilaçlar kullanılmaktadır. Kan sulandırıcı ilaçlar trombositlerin birbirlerine yapışmasını önleyerek etki gösteren antiagreganlar (Aspirin, Klopidoğrel, Tiklopidin, Prasugrel vb.) ya da pıhtılaşma kaskadındaki belirli faktörleri inhibe ederek etki gösteren antikoagulanlar (Varfarin, NOAK, Heparin vb.) olmak üzere iki yol ile etki gösterirler.

Yapılan çalışmalar ile kardiyembolik inme koruyucu tedavisi için ömür boyu antikoagulan kullanımı gerekmektedir (8). Kardiyembolik inme ve geçici iskemik atak (GİA) için tedavide kullanılabilecek oral ve parenteral seçenekler vardır. Parenteral seçeneklerin kullanımları, uygulama zorluğu ve etkinliklerine eşit veya üstün oral ilaçlar olması nedeniyle giderek azalmaktadır. Uzun yıllardır Vitamin K antagonisti olan Varfarin oral antikoagulan (OAK) tedavi olarak kullanılmaktadır. Son derece etkin ve iyi bir ilaç olmasına rağmen, bir takım kullanım zorlukları vardır. 2010 yılından sonra Vitamin K bağımlı olmayan (NOAK - Non vitamin K antagonisti oral antikoagulanlar) piyasaya çıkmıştır. Bu ilaçlar, Dabigatran, Rivaroksaban, Apixaban, Edoksaban'dır (9). Artık günümüzde oral antikoagulan tedavi başlarken nöroloji hekimleri birçok değişkeni dikkate almak durumundadırlar. NOAK'lardan hangisinin etkili olduğuna dair karşılaştırmalı çalışma olmaması, Varfarin ile yapılmış karşılaştırmalı Faz III çalışmalarının gerçek yaşam koşulları ile bire bir aynı olmaması nedeniyle, hangi ilacın hangi hastada daha etkili olduğuna dair bilimsel merak doğmaktadır.

Varfarin en önemli oral antikoagulan tercihi olarak yıllardan beri dünyada ve ülkemizde kullanılmaktadır. Varfarin, bir K vitamini antagonistidir. Pıhtılaşma kaskatında aktivasyonu, K vitamini bağımlı olan Faktör 2,7,9,10, Protein C ve Protein S'yi inhibe eder. 1950'lerde insanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Etki mekanizması 1970'lerde anlaşılmıştır. Kardiyembolik inme riski taşıyan hastalarda yıllardan beri en sık kullanılan ajandır. Fakat ilaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimleri ve düzenli INR takibi gerektirmesi nedeniyle kullanımı pek konforlu değildir. INR'nin terapötik aralıkta tutulması oldukça zor sağlanmaktadır. Hatta yapılmış olan çok merkezli ve INR takibinin otomatik olarak (bilgisayarlarca) sıkı denetimli yapıldığı randomize-kontrollü çalışmalarda dahi terapötik aralıkta geçen zaman % 60'lara gelmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran % 30-40'lardadır. Ayrıca ülkemizde yapılan yakın zamanlı çalışmalar, bu ilacın neden kullanıldığı, INR değerinin anlamı ve K vitamini içeren gıdalar konusunda bilgi eksikliği olduğunu gözler önüne sermiştir.

Non-VKA (Vitamin K antagonisti) Oral Antikoagulanlar (NOAK) pıhtılaşma kaskadındaki Faktör 2 veya Faktör 10'a direkt olarak antagonizma yaratan ilaçlardır. Bu nedenle NOAK olarak da kısaltılmaktadırlar. İlk olarak Dabigatran (Faktör 2 antagonisti), sonra Rivaroksaban ve Apiksaban en son Edoksaban (Faktör 10 antagonisti) çıkmıştır. Bu ilaçlar AF varlığında iskemik inme sekonder korumasında kullanılmaya başlanmadan önce sırasıyla DVT profilaksisi ve DVT tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

NOAK'ların Varfarin'e karşı en büyük üstünlükleri INR takibinin olmaması ve daha az ilaç-ilaç, ilaç-besin etkileşimlerinin olmasıdır. NOAK'ların her biri hakkında yapılmış birer randomize kontrollü çalışma vardır (10-13). Dört çalışma da çok merkezli, randomize, çift kör, çift plasebo yöntemi ile yapılmış, yüksek hasta sayılı çalışmalardır. Fakat bu çalışmalara yakın zamanlı (<14 gün içinde) inme öyküsü olan kişiler (Rivaroksaban çalışmasında <7 gün içinde) dahil edilmemiştir. Bu nedenle akut dönemindeki iskemik inmelerde ve geçici iskemik ataklarda (GİA) NOAK başlama zamanı ile ilgili bilgiler oldukça kısıtlıdır (14-17).

Ayrıca, NOAKların günlük pratikteki kullanımlarına dair prospektif gerçek yaşam verilerine değinen çalışmaların sayısı gün geçtikçe artsa da halen Varfarin-NOAK ve NOAK'ların kendi arasında yapılacak bir seçimde birçok parametre göz

önünde bulundurulmakta ve karar vermede zorluklar yaşanmaktadır. Gerçek yaşam verileri bu nedenle oldukça önem taşımaktadır.

İskemik inme her yaşta görülebilen bir hastalık olmakla birlikte, hastaların çoğunluğunu yaşlılar oluşturmaktadır. İleri yaş, hem hemorajik inme ve iskemik inme için değiştirilemez risk faktörlerinden biridir. Ayrıca, yaşlanma ile birlikte kronik hastalıklar ve beraberinde çoklu ilaç kullanımı (polifarmasi) da artmaktadır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Ana Amaç:

Rutin nöroloji pratiğinde atriyal fibrilasyon (AF) nedenli inme/GİA sonrasında oral antikoagulan (OAK) başlanmış olan hastaları boylamsal olarak gerçek yaşam koşullarında 9 ay takip ederek, başlanan oral antikoagulan ilaçları kıyaslamaktır.

Bu amaca yönelik olarak çalışmadaki hedeflerimiz: Tekrarlayan iskemik inme, sistemik emboli, kanama, ölüm sonuçları için, zaman bağımlı analizlerle tedavi gruplarına göre risk analizini yapmaktır.

İkincil Amaç:

- a) Çalışmaya dâhil edilen hastalardaki demografik değişkenleri, sağlık özgeçmişlerini, kullanılmakta olan antiagregan/antikoagulan ilaçlar, antikoagulan tedaviye uyumlarını, enfarkt boyutu değişkenleri ile iskemik inme, beyin kanaması, ölüm, sistemik emboli sonuç değişkeniyle olan ilişkinin, ilaçlara bağlı gelişen yan etkilerin saptanmasıdır.
- b) Nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan ve inme/GİA geçirmiş hastalarda oral antikoagulan tercihlerini ortaya koymak ve bu tercihleri etkileyen eğilimleri değerlendirmektir.

BÖLÜM İKİ

TEMEL KAVRAMLAR

2.1. Tanımlar ve Epidemiyoloji

İnme, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında dünya çapında, doğal ölümlerde 2. sırada yer almaktadır. Dünyada her yıl 26 milyon yeni inme vakası görülmektedir (18-21). İnme, ölüm dışında sıklıkla engellilik ile de sonuçlanabilmektedir. Bu hem hasta hem hasta yakınları hem de sağlık sistemi için ödenmesi gerekli bir bedele dönüşmüştür. Hasta ve hasta yakınları hastanın nörolojik sekellerinden ve bunların günlük hayattaki karşılıkları ile (mobilizasyon, idrar-dışkı kontrolü, kişisel temizlik ve ihtiyaçlar vb.) ilgilenmektedir. Geçirilmiş inme sonrasında yatalak olmuş ve algı bozukluğu yaşamakta olan kişilerin temel bakımı için gerekli olan ilaç ve malzemeler (alt bezi, havalı yatak, enteral beslenme ürünü vb.) dahi hasta yakınlarının 1 yıl içerisinde birçok defa hastaneye gelmesine yol açmaktadır. Bu durum hem hasta ve hasta yakınları hem sağlık hizmeti sürdürülebilirliği açısından oldukça büyük bir yüküdür.

İnme ile ilgili yapılan çalışmalar yıllar içerisinde bu hastalığın daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. İnme, beyin damarlarının tıkanması veya beyin kanaması sonucu ortaya çıkabilir. Beyin damar tıkanıklığına bağlı oluşan inmelerin en önemli sebeplerinden biri kalp kökenli pıhtının beyin damarlarını tıkanması durumudur. Bu şekilde, kalpten pıhtı atması durumuna bağlı gelişen inmelere kardiyembolik inme denir. İnme nedenleri arasında kardiyembolizmin rolü yıllar içerisinde daha iyi anlaşılmıştır. Tüm inmelerin yaklaşık %25'inden kardiyembolizm sorumludur (18-21). Kardiyembolik inmelerin en önemli sebebi atriyal fibrilasyon ismindeki bir kardiyak aritmidir. Atriyal fibrilasyon (AF) pulmoner venler ile sol atriumun bileşkesinden kaynaklanan bir aritmidir. Kardiyembolik inmelerin en önemli nedensel faktörüdür. AF sıklığı ilerleyen yaş ile artmakta, görülme oranı >80 yaşta % 20'lere ulaşmaktadır.⁸

65 yaşın altında tüm inmelerin % 14,6'sından kardiyembolizm sorumlu iken, yaşın ilerlemesiyle bu oran giderek artar ve 85 yaş ve üzerindeki inmelerde % 36'ya ulaşır (21).

Bilinen AF'si olmayan hastaların başlangıçtaki AF atakları iskemik hadiselerin gelişmesi açısından kronik AF varlığından daha risklidir. Yapılan çalışmalarda bu aritminin oluşmasından çok öncesinden sol atriyal epikardiyal değişikliklerin başladığı, belirli ritm anormalliklerinin (AF dışı) daha sık görüldüğü saptanmıştır (3).

Beyin damarlarında tıkanmaya yol açan pıhtıların iç yapısı kaynaklandığı yere göre değişir. Kalpten kaynaklanan pıhtılar, büyük arterlerden kaynaklanıp damar sertleşmesi (ateroskleroz) nedeniyle oluşmuş plaklardan kopan pıhtılardan yapıca farklıdır. Kalp kaynaklı pıhtılar fibrinden zengindir, daha yumuşak olma eğilimindedir. Ateroskleroz plağı trombositten zengindir, Kardiyak pıhtılar damar tıkanıklığına bağlı gelişen inmelerin akut döneminde kullanılan rekanalizasyon tedavilerine daha iyi yanıt verirler. Yapılan çalışmalar kardiyoembolik etiolojideki inmelerde klinik sonlanımın daha kötü olduğunu göstermiştir (5-7).

2.2. Risk Faktörleri

Kardiyoembolik inmeler üç temel gruba ayrılır: (22-23)

a) Kardiyak Duvar ve Odacık Kaynaklı: Kardiyomyopatiler, MI sonrası hipokinetik/akinetik segmentler, atriyal septal anevrizma, ventriküler anevrizma, atriyal miksuma, papiller fibroelastom, septal defektler (PFO).

Genel bir bilgi olarak MI'dan sonraki ilk iki haftada vakaların yaklaşık 1/3'ünde ventriküler trombüs gelişmekte olup bu hastaların % 12'sinde inme görülmektedir. Anterior MI'lar inferiorlara göre daha yüksek ihtimal ile ventriküler trombüs ve inme gelişimi ile sonuçlanmaktadır. Özellikle anteroseptal MI'larda bu oran % 20'ye çıkmaktadır. MI sonrasındaki ilk 3 ay bu açıdan oldukça risklidir (akut dönem). Ayrıca myokard disfonksiyonu, AF veya konjestif kalp yetmezliği gelişimi de 3 aydan sonra gelişen ventriküler trombüsler açısından risklidir (kronik dönem) (23-25).

İskemik dilate KMP veya non-iskemik dilate KMP yeni inme gelişimi açısından benzerdir. Yeni inme gelişme riskini 2-3 kat artırır, tüm inmelerin % 10'undan sorumludur.

Sol kalp yetmezliği ise tekrarlayan inmeler açısından oldukça ysek risk oluşturur. 5 yılda tekrarlayan inme ihtimalinin % 45'e kadar çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

- b) Kapakçıklar Kaynaklı:** Romatizmal aort ve mitral kapak, protez kapak, endokardit, fibröz endokardiyal lezyonlar, MVP, mitral anulus kalsifikasyonu. Hastaların % 25'inde kapakçık sorunları eşlik eder (23).
- c) Aritmi Kaynaklı:** AF, hasta sinüs sendromu. Hastaların yaklaşık yarısında AF mevcuttur (24).

Dünya İnme Veri Bankası verilerine göre tekrarlayan emboli riski açısından kardiyak patolojileri ysek riskli ve düşük riskli olarak ikiye ayrılmıştır. Protez kapaklar, AF, hasta sinüs sendromu, ventriküler anevrizma, akinetik duvar segmentleri, mural trombüs, KMP, diffuz ventriküler hipoplazi ysek risklidir. MI sonrasındaki ilk aylar, mitral/aort stenozu, mitral/aort yetmezliği, MVP, mitral anulus kalsifikasyonu ve konjestif kalp yetmezliği düşük riskli patolojilerdir (4,26).

Her kardiyak anomalinin emboli yaratabilme ihtimali diğer bazı faktörlere bağlıdır. Yaş, cinsiyet, altta yatan büyük arter hastalığı varlığı (koroner arter hastalığı, karotid/vertebral darlıklar, abdominal aort anevrizması, periferik arter hastalığı), küçük damar hastalığı varlığı, ilgili kardiyak patolojinin doğası (rneğin AF için süresi/sıklığı/tipi/sol atriyum boyutu) gibi faktörler gelişen inmenin kardiyak patolojiden kaynaklanıp kaynaklanmadığının belirlenmesinde etkilidir (27,28).

Romatizmal kapak hastalıkları akut romatizmal ateşin, uygun antibiyoterapi kullanımı ile dünyada azalması sonucunda giderek nadir görülse de gelişmekte olan ülkelerde halen yadsınamayacak sıklıkta gözlenmektedir. Daha önceden embolik olay varlığında % 30-60 ihtimal ile rekürren emboliler gelişmektedir (29-33). Bu rekrenslerin % 60-65'i ilk yılda gelişir (30-32). Romatizmal mitral darlıklar, mitral yetmezliğe göre oldukça daha ysek ihtimal ile inmeye yol açmaktadır. Mitral stenoz ile beraber AF gelişimi ve/veya sol atriyum genişlemesi, emboli gelişmesi için riski oldukça arttırır (22,29).

MVP, erişkin çağda en sık karşılaşılan ve genellikle benign kabul edilen bir valvulopatidir. Emboli ilişkisi tartışmalıdır- ve pratikte yok denilecek kadar azdır (34-36). Mitral anulus kalsifikasyonu (MAK) kardiyoembolizm ve embolik inmeler ile

ilişkili fakat genellikle daha nadir tanınan bir nedendir. MAK üzerinde endokardit gelişme riski artar. AF gelişme riski MAK olmayanlara göre 12 kat yüksektir (23,37-39).

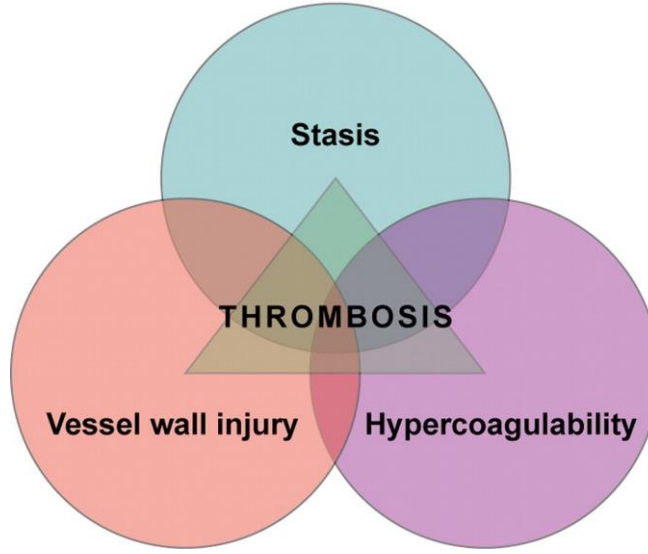
PFO, otopsi serilerinde % 30 oranında görülen bir duvar anomalisidir. Bu yüksek görülme oranı, geçirilmiş bir inmenin ana nedeninin PFO aracılığıyla gelişen paradoksik emboli olma ihtimalini sorgulamayı gerekli kılmaktadır. ESUS nedenlerindendir (40-43). İnme ile eşzamanlı olarak alt ekstremitte venlerinde veya pulmoner arterde trombüs varlığı veya valsava sırasında tetiklenmiş olması akla getiren özelliklerdendir (23). Geniş PFO tüneli emboli açısından daha yüksek risk anlamına gelir. Kalp kapakçıklarının ve endokardın fibröz veya fibrinöz lezyonlarına, SLE'deki Libman-Sacks endokarditi, AFAS ve kanserler (nonbakteriyel trombotik endokardit) neden olabilmektedir (22,44,45).

Enfektif endokardit sıklıkla embolik komplikasyonlara yol açar. Enfekte emboli partikülleri damar tıkanıklığı yaratırsa iskemik inmelere neden olurken, enfekte partiküllerin damar duvarına invazyonu ile mikotik anevrizmalar veya damar duvar nekrozu gelişebilmekte ve bu şekilde hemorajik inmelere yol açabilmektedir (22,46,47).

2.3. Kardiyoembolik İnme Patofizyolojisi

Herhangi bir trombotik olayın patogenezinde görülen Virchow triadı kardiyoembolik inmelerde de sorumludur (Şekil 1). Kardiyoembolizmin kaynağı aritmiler (AF, hasta sinüs sendromu) veya kalbin duvar anormalliklerinden (MI sonrası duvar akinezisi/hipokinezisi, KMP) kaynaklanıyor ise staz sorumlu iken, kapakçıklardan kaynaklı olanlarda (mitral stenoz, aort stenozu, septik emboli) endotelial hasar sorumludur.

Embolinin kimyasal içeriği de kaynaklandığı gelişim mekanizması hakkında fikir verir. Kapakçıklardan kaynaklananlarda trombosit ve bakteriler görülebilir. Emboliler oluştuktan sonra damar endoteline trombozlardaki plaklara nazaran daha gevşek tutunur ve rahatlıkla yer değiştirebilir. Bu nedenle reperfüzyon hasarı veya hemorajik transformasyon riski trombotik inmelere göre daha yüksektir.



Şekil 1. Virchow triadı

Semptomatik olan tüm emboliler vücudun tamamına gidebilir. Dağılım kardiyak output ile orantılı olup tüm embolilerin yaklaşık % 80'i beynin damarlarında gözlenir. Beyne gidenlerin yaklaşık % 80'i ön dolaşımda gözlenir (48).

2.4. Atrial Fibrilasyon ve Diğer Atrial Aritmiler ile Gelişimleri

Semptomatoloji yaratan AF varlığında inme riski 3-5 kat artar. Bu risk artışı ile ilgili verilere, en az 2 AF atağı (1'i 12 elektrodlu EKG ile) yaşayan kişilerde ulaşılmış olup önceki çalışmalardan elde edilmiştir.

ASSERT çalışmasında AF tanısı olmayan ve en az 1 inme risk faktörü olan hastalar alındı. İmplant pacemaker ile takip edilen hastalardan, ilk 3 ayda >6 dk süren tek AF epizodu gelişen hastaların 2,5 yıllık takipte iskemik inme riskinin 2,5 katına çıktığı izlenmiştir.

Belirli hastalıklarda veya postoperatif dönemde daha önce AFtanısı olmayan hastalarda AF gelişimi gözlenebilir. Eskiden gelişen her AF için benzer yaklaşım (takip ve tedavi açısından) uygulanırken günümüzde tetiklenen AF için tetikleyen durumun ortadan kalkması halinde takip ve tedavi gerektirmediğini gösteren veriler giderek artmaktadır. Özellikle postoperatif dönemde, hipertiroidi, sepsis veya pulmoner emboli durumlarında sekonder AF gelişimi olabilmektedir (49-52).

AF ve inme arasındaki ilişkiye dair hâkim mekanistik açıklama, sol atriyum fibrilasyonunun kan stazına neden olarak trombüs gelişimini teşvik ettiği ve bunun da beyne embolize olduğu yönündedir. Ancak, özellikle bu çalışmalarda AF klinik olarak tespit edildikten sonra hastalar sansürlendiğinde, cihaz tarafından tespit edilen 6 dakikalık tek bir AF atağı, 20 atımlık bir atriyal taşikardi, sepsis veya postoperatif dönemde geçici bir AF nöbeti için inme ile bildirilen ilişkiyi bu temelde açıklamak zordur. ASSERT çalışmasının AF ve inme arasındaki zamansal ilişkiye dair son bulgularını derinlemesine açıklamak daha da zordur. Bu çalışmada hem AF hem de inme geçiren hastaların %31'inde inmeden önce ortalama sekiz aylık sürekli kalp ritmi takibi sırasında AF kanıtı bulunmamış ve AF ilk kez inmeden sonra ortaya çıkmıştır (53-55).

Bazı durumlarda inme AF'den önce geliyorsa, inme ile AF olarak nitelendirilmeyen ancak sıklıkla AF'nin öncüsü olarak işlev gören supraventriküler ritim bozuklukları arasındaki ilişki nedir? Örneğin, erken atriyal kasılmaların sıklığı daha sonra AF gelişimini öngörmektedir. İki prospektif, toplum temelli kohort çalışması, klinik olarak belirgin AF geliştirenler sansürlendikten sonra bile, sık erken atriyal kasılmalar ile iskemik inme riski arasında bir ilişki olduğunu belgelemiştir. Benzer şekilde, paroksizmal supraventriküler taşikardi, bu taşiaritminin sıklıkla yaş ve eşlik eden vasküler hastalık nedeniyle atriyoventriküler düğüm ve atriyal miyokardiyumdaki hasarı yansıttığı bir popülasyon olan 65 yaş üstü AF'siz hastalarda 2 kat daha yüksek iskemik inme riski ile ilişkilendirilmiştir (56-59).

Yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp kapak hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı, enflamatuvar bozukluklar, uyku apnesi ve tütün kullanımı hem AF (60) hem de inme için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (61). Ayrıca, AF'li hastalarda sıklıkla aortik ark ateromları bulunur (62), bu da bu popülasyonda artmış inme riski ile ilişkilidir (63). Bu ateromlar inme sonrası transözofageal ekokardiyografi ile rutin olarak ekarte edilmediğinden, özellikle AF gibi başka bir neden belirgin olduğunda, AF ve inme arasındaki ilişki kısmen tespit edilmemiş aortik ark lezyonlarından kaynaklanan emboliyi yansıtır olabilir. Bununla birlikte, paylaşılan risk faktörleri için görünüşte kapsamlı bir ayarlama bile AF ve inme arasında bağımsız bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (64). Sadece genel olarak AF ve inme arasında açık bir ilişki değil, aynı

zamanda AF ve kardiyak embolinin tipik nörogörüntüleme modellerine sahip inmeler arasında özel bir ilişki vardır (65,66). AF ve inme arasındaki ilişkinin bir kısmı paylaşılan sistemik risk faktörlerinden kaynaklanıyor olsa da bu risk faktörleri AF ve inme arasındaki ilişkiyi tamamen açıklayamaz.

AF'nin yanı sıra diğer atriyal faktörler de tromboembolizmle sonuçlanabilir ve bazı durumlarda AF bu diğer trombojenik atriyal anormalliklerin gecikmeli bir belirteci olabilir. AF genellikle endotel disfonksiyonu (67), fibrozis (68), bozulmuş miyosit fonksiyonu (69), odacık dilatasyonu (70), ve sol atriyal apendikte mekanik disfonksiyon gibi atriyal anormallikler ortamında ortaya çıkar (71). Bu atriyal substrat anormallikleri son zamanlarda AF'den bağımsız olarak inme riski ile ilişkilendirilmiştir.

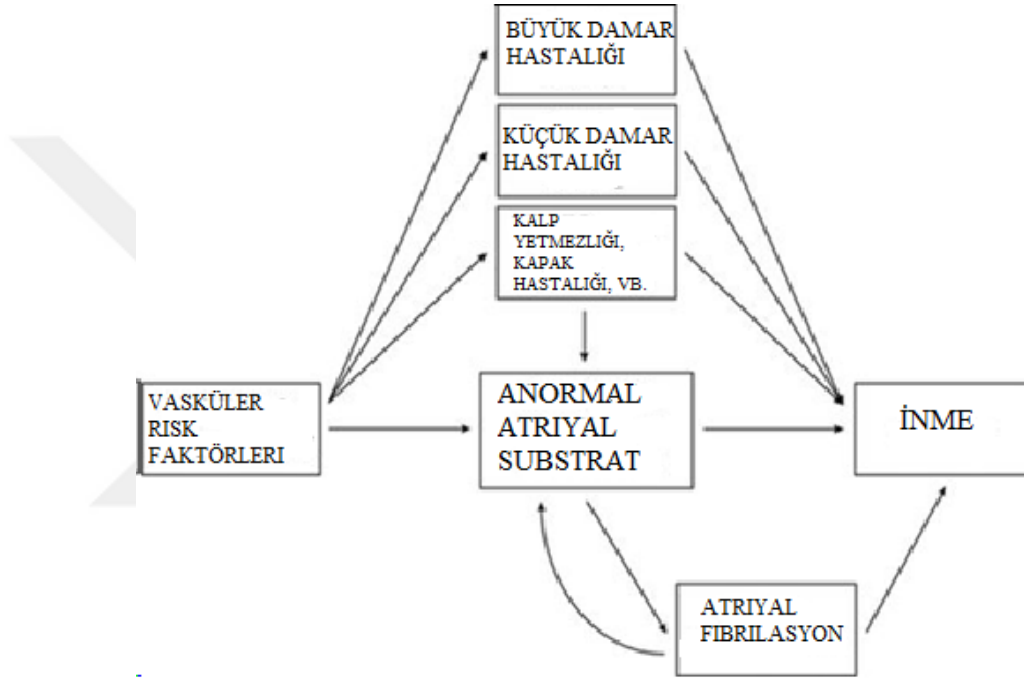
Fibrozis, yüksek dolum basınçları ve dilatasyon gibi sol atriyal anormalliklerin kabul edilen bir belirteci olan EKG V1 derivasyonundaki P dalgası terminal kuvveti (72-74), birkaç farklı boylamsal kohort çalışmasında AF'den bağımsız olarak inme ile ilişkilendirilmiştir (75-77). Benzer şekilde, sol atriyal boyut ve kasılma fonksiyonunun ekokardiyografik ölçümleri de AF'den bağımsız olarak inme ile ilişkilendirilmiştir (78-83). Ayrıca, bu anormal atriyal substrat belirteçleri genel vasküler riskten ziyade spesifik bir atriyal tromboembolizm riskine işaret ediyor gibi görünmektedir çünkü EKG ile tanımlanan sol atriyal anormallik, altta yatan serebral küçük damar tıkanıklığı ile değil, özellikle kriptojenik veya embolik inme alt tipleri ile ilişkilidir.

2.4.1. Trombojenik Atriyal Substrat

Yukarıda tartışılan bulgular temelinde, AF ve inme arasındaki ilişkinin şu anda takdir edilenden daha karmaşık olması muhtemeldir. Mevcut kanıtlar, AF'nin inmenin gerekli ve yeterli bir nedeni olduğu konusunda tutarlı değildir. Bunun yerine, AF, atriyal substrat ve sistemik substratın inmeye giden yolda karmaşık şekillerde etkileşime girdiği görülmektedir (84).

Yaşlanma ve sistemik vasküler risk faktörleri, anormal bir atriyal substrata veya atriyal kardiyomiyopatiye yol açmakta ve bu da hem AF hem de tromboembolizm ile sonuçlanabilmektedir. AF geliştiğinde, doğrudan atriyal kontraktıl fonksiyonu kötüleştirir ve ikincil olarak yapısal yeniden şekillenme yoluyla altta yatan atriyal

kardiyomiyopatiyi kötüleştirir ve her ikisi de tromboembolik riski daha da artırır. Bu durum, AF başlangıcından hemen sonra inme riskinde neden bir artış olduğunu (85) ve inme riskinin AF yüküyle orantılı olarak neden arttığını açıklamaktadır (86-88). Aynı zamanda, atriyal kardiyomiyopati ve AF'ye yol açan sistemik vasküler risk faktörleri de büyük arter ateroskleroza, sistolik kalp yetmezliği ve serebral küçük damar hastalığı gibi atriyal olmayan mekanizmalar yoluyla inme riskini artırmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Sistemik vasküler risk faktörleri, AF ve anormal atriyal substratın inme ile ilişkisi

AF, trombojenik atriyal substrat ve sistemik vasküler substrat arasındaki böyle bir etkileşim, AF ve inme arasındaki zamansal senkronizasyon eksikliğini açıklayabilir. Bu durum, vasküler risk faktörlerinin AF ve inme arasındaki ilişkiyi neden bu kadar güçlü bir şekilde değiştirdiğini de açıklamaktadır. Tek bir subklinik AF atağı ve >2 vasküler risk faktörü olan hastalarda inme riski 4 kat artarken (89), genç ve sağlıklı hastalarda AF inme riskini önemli ölçüde artırmıyor gibi görünmektedir (90). Son olarak, trombojenik bir atriyal substrat şu anda kriptojenik olarak kabul edilen birçok inmeyi açıklayabilir. Birçok kriptojenik inme hastası inmeden aylar veya yıllar sonrasına kadar AF göstermez ve % 70'i 3 yıllık sürekli kalp ritmi izleminden

sonra bile AF göstermez (91). Kriptojenik inmelere bazılarının AF (henüz) belirgin olmasa da sol atriyumdan kaynaklanması muhtemel görünmektedir.

2.5. Klinik ve Tanı

Klasik olarak, kardiyembolik inme başlangıçta maksimal olan nörolojik defisitlerin ani başlangıcı ile ortaya çıkar ve öncesinde geçici iskemik atak beklenmezken, küçük damar tıkanıklığı (laküner inme olarak da bilinir) veya büyük arter aterosklerozunun neden olduğu inmelerde daha farklı bir seyir görülür. Küçük damar hastalığına bağlı inmelerden önce, özellikle son haftalarında giderek sıklaşan ve klinik olarak giderek ağırlaşan geçici iskemik ataklar beklenirken büyük damar hastalığına bağlı inmelerden önce benzer damar sulama alanını ilgilendiren klinik semptomların bir veya birkaçının, az veya gros patolojilerini gösteren geçici iskemik ataklar yaşanır (92).

Kardiyak emboli genellikle serebral korteksi besleyen distal arterlerde yerleşirken, küçük damar tıkanıklığı subkortikal dokuyu etkiler (93), bu nedenle kardiyembolik inme, afazi veya görme alanı defisitleri gibi kortikal bulgularla laküner inmeden ayırt edilebilir (94). Bununla birlikte, klinik özellikler tek başına iskemik inmenin altında yatan nedeni güvenilir bir şekilde sınıflandıramaz (92). Bu nedenle, doğru sınıflandırma nörogörüntüleme, kardiyak ve vasküler değerlendirmenin entegrasyonunu da gerektirir.

Tanı koymak için yeterince sensitif veya spesifik olmamakla birlikte, aşağıdaki klinik özellikler kardiyojenik emboliyi diğer serebral iskemi mekanizmalarından ayırt etmeye yardımcı olur ve hasta yönetiminde dikkate alınması yararlıdır: (95)

- Başlangıçta maksimal şiddette ani başlangıçlı nörolojik semptomlar,
- Embolinin erken lizisi ile beynin reperfüzyonuna bağlı olarak majör hemisferik defisitlerden hızlı iyileşme,
- Valsalva provoke edici bir aktiviteden sonra semptomların başlaması (foramen ovale patent [PFO] olan hastalarda sağdan sola şantın artması),
- Beynin farklı vasküler bölgelerinin tutulumunu yansıtan semptomlar.

Kardiyojenik emboliler (özellikle oda kaynaklı) genellikle derin penetran arterleri etkilemez veya laküner sendrom olarak ortaya çıkmaz.

2.5.1. Fiziksel Bulgular

Kardiyojenik emboliyi düşündürebilecek bulgular aşağıdakileri içermektedir:

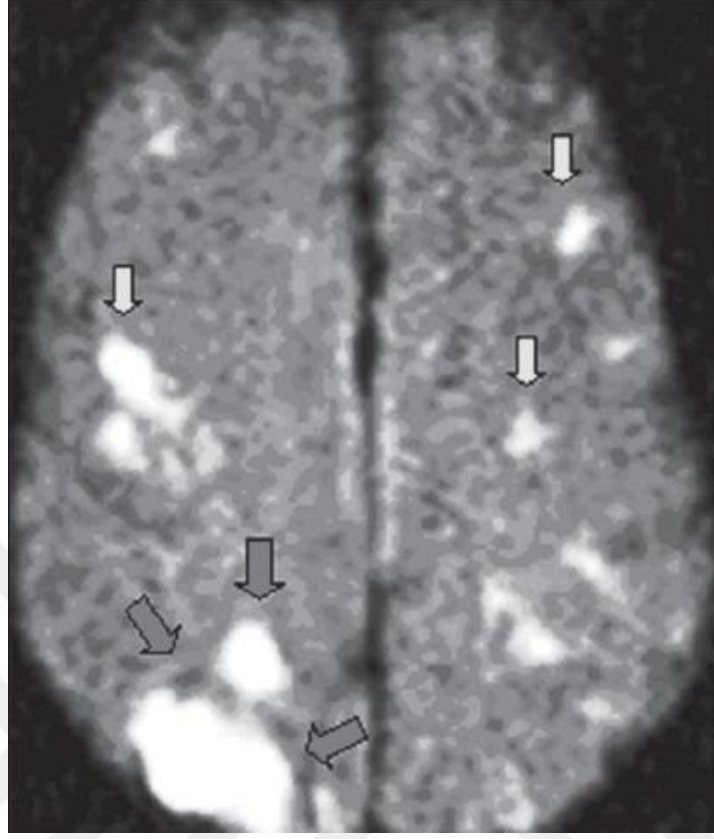
- Kardiyak atriyal disritmilerin kanıtı (örn. atriyal fibrilasyon, sinüs düğümü disfonksiyonu),
- Kardiyak üfürümlerin varlığı (örn. mitral stenoz, kalsifik aort stenozu),
- Konjestif kalp yetmezliği belirtileri (örneğin, akut miyokard enfarktüsü sonrası, iskemik olmayan kardiyomiyopatiler),
- Yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü (akut miyokard enfarktüsünün ilk 4 haftası içinde en yüksek serebral emboli),
- Eşlik eden hastalıklar (örneğin, sistemik lupus eritematozus ve Libman-Sacks endokarditi, neoplazi, marantik endokardit),

Fakat destekleyici bulgular çoğu hastada kardiyembolizmi kesin olarak düşündürücü nitelikte veya birliktelikte olamamaktadır.

2.6. Tanısal Testler

2.6.1. Parankimal Değerlendirme

a) MRG Taramaları: Nöral parankim durumunu değerlendirmek için açık ara en iyi görüntüleme yöntemidir. Çeşitli görüntüleme sekansları sadece enfarktüsü tanımlamaya yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda anamnezin yön gösterici olmadığı olduğu durumlarda zamansal bir çerçeve sağlamaya da yardımcı olur. Örneğin, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), hiper-akut enfarktları bile tanımlamaya yardımcı olabilir. Çoklu vasküler bölgelerde kortikal inme varlığı kardiyembolik etioloji için şüphe uyandırmalıdır. Sıvı zayıflatılmış inversiyon geri kazanım (FLAIR) sekansında bir enfarktın ortaya çıkması, enfarktın en azından kısmen 6 saat içinde geliştiğini gösterir. MRI taramaları, duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) yoluyla hemorajik enfarktları bile doğru bir şekilde tespit edebilir. Ancak temel kısıtlamalar, tarama için gereken nispeten uzun süre (özellikle hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar bağlamında) hala önemli bir sorun teşkil etmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Kardiyojenik emboli yağmurunu gösteren difüzyon ağırlıklı beyin MRG. Tipik kama şeklindeki enfarkt (büyük oklarla belirtilen alan) ve diğer bilateral hemisferik daha küçük enfarktlar (küçük oklar)

Hemorajik enfarktüs uzun bir süre boyunca, özellikle enfarkta yol açan arter patent olduğunda, embolinin karakteristik özelliği olarak kabul edilmiştir (96). Hemorajik enfarktüs iskemik bölgelerin reperfüzyonuna bağlı olarak ortaya çıkar; bu da embolinin spontan geçişi, tıkalı bir arterin iyatrojenik olarak açılması (örn. endarterektomi, fibrinolitik tedavi) veya sistemik hipoperfüzyon döneminden sonra dolaşımın yeniden sağlanmasıyla meydana gelebilir. Tipik olarak, kanama beyin enfarktüsünün proksimal reperfüze bölgelerinde meydana gelir (22,97,98). BT subakut enfarktleri iyi görüntüleyebilir ve zaman zaman akut embolinin kendisini BT'de görüntülemek de mümkündür (22,23,99,100).

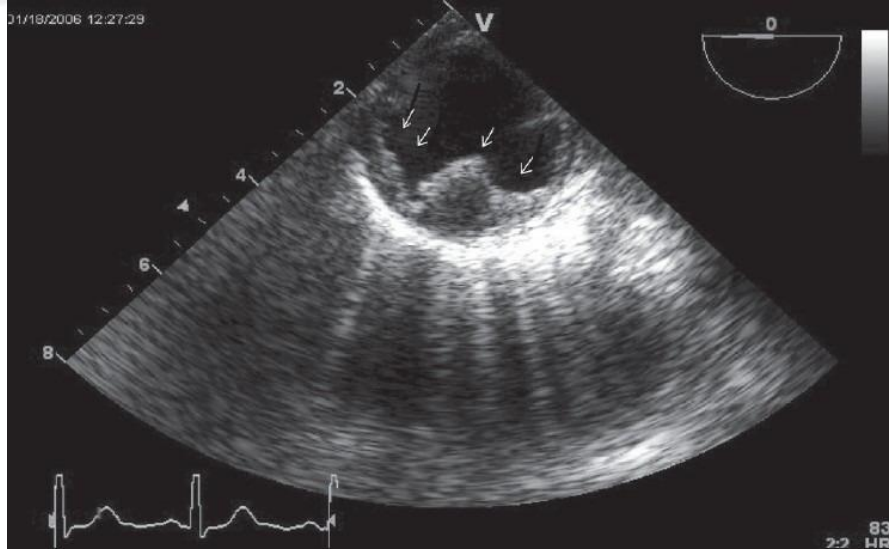
b) BT Taramaları: Kanamayı saptamak veya ekarte etmek için mükemmel görüntüleme yöntemleridir. Hızlı görüntüleme ve sınırlı uzmanlığa sahip ortamlarda bile raporlama kolaylığı, en önemli kurtarıcı özellikleri olmaya devam etmektedir.

Bununla birlikte, infarktları gelişimlerinin erken dönemlerinde tespit etmede sınırlı hassasiyet gösterir. Büyük infarktlar, sulkal silinme veya hiperdens orta serebral arter (MCA) işareti gibi erken iskemi bulguları gözlenebilir.

BT ile incelenen ve tıkaçıcı aterosklerotik serebrovasküler hastalığın dışlandığı 60 kardiyojenik emboli kaynağı olan hastadan 56'sında yukarıda bahsedilen yüzeysel, büyük veya küçük kortikal veya subkortikal enfarktlar ve sadece 4'ünde derin enfarktlar vardı (101). Dolayısıyla, embolik enfarktlar tipik olarak üçgen şeklinde olsa da yüzeysel bölgenin iyi kollateral akışı varsa embolilerin bazen MCA'yı tıkaması ve tek bir derin enfarkta neden olması mümkündür (22,23,97,101,102).

2.6.2. Kardiyak Değerlendirme

Ön kardiyak değerlendirme, kalbin elektrofizyolojik durumunun yanı sıra yapısal ve işlevsel durumunu da değerlendirmeye yönelik olmalıdır. Bu nedenle, çalışma tüm hastalar için 12 derivasyonlu EKG ve transtorasik ekokardiyografiyi içermelidir (48).



Şekil 4. Kompleks plak (beyaz ok) içeren torasik aortun transözofageal uzun eksenli (90 derece) görünümü

Transtorasik ekokardiyografi (TTE), inme hastalarında emboli kaynaklarını tespit etmede yararlı olmuştur (22,103-105). TTE tüm iskemik inmelerde yapılması

kesinlikle gerekli olan basit bir tetkiktir. Ventriküler hipo veya akinezi, anevrizmalar ve çoğu valvüler lezyon tanımlanabilir. Transözofageal ekokardiyografi (TEE) ise atriyumların, kalp kapakçıklarının, septal bölgelerin ve aortun çok daha iyi görüntülenmesini sağlar. Bu tekniğin tanısal veriminin TTE'nin 2-10 katı olduğu bildirilmiştir (106-109). Ayrıca TEE aort plaklarını, atriyal septal anevrizmaları ve atriyal septal defektleri net bir şekilde gösterir (Şekil 4). TTE veya TEE yapılırken eko artırıcı bir ajan (sonokontrast veya ajite salin gibi) kullanılması da intrakardiyak şantın daha iyi gösterilmesine yardımcı olabilir (23).

Ekokardiyografi için kesin sınırlamalar vardır. Büyük beyin arterlerini 2 mm büyüklüğündeki partiküller tıkayabilir, ancak bunlar mevcut ekokardiyografik teknolojinin görüntüleme çözünürlüğünün ötesindedir (110). Ayrıca, tromboembolizm dinamik bir süreçtir: kalpte bir pıhtı oluştuğunda ve embolize olduğunda, başka bir intrakardiyak pıhtı yeniden oluşana kadar artık kanıt olmayabilir (22). Ardışık ekokardiyogramlar kardiyak trombüsleri farklı şekilde görüntüler; (22,111) bir ekokardiyogramda görülen büyük trombüslerin bile sonraki çalışmalarda kaybolabileceği gösterilmiştir (23,111).

2.6.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme

- 12 derivasyonlu EKG sadece devam eden aritmileri tespit ettiği ölçüde faydalıdır. Ayrıca, ventriküler miyokardiyal durum (ventriküler hipertrofi kanıtı) hakkında yararlı bilgiler sağlayabilir ve önceki kardiyak iskemik olayları gösterebilir. Ancak geçici aritmiler, özellikle de paroksizmal atriyal fibrilasyon gözden kaçabilir.
- Holter monitörizasyonu artık kardiyoembolik inme şüphesi olan tüm vakaların başlangıç değerlendirmesinin bir parçası haline gelmiştir. Temelde EKG'ye benzetmekle birlikte, 24 saat gibi nispeten sınırlı bir süre boyunca iletim sistemini değerlendirmek gibi aynı dezavantaja sahiptir.
- İmplant edilebilir döngü kaydediciler (ILR'ler) aktiviteyi üç yıl gibi uzun bir süre boyunca kaydedebilir. Bu nedenle, klinik uygulamadaki kullanımları artmaya devam etmektedir ve kullanımları "gözden kaçan" birçok atriyal fibrilasyon vakasının belirlenmesine yardımcı olmuştur. Ayrıca, atriyal

fibrilasyonlu oral antikoagulan kullanan bir hastanın travmatik subdural hematoma riski için yılda 295 kez düşmesi gerektiğine dikkat etmek çok önemlidir (48).

2.6.4. Kardiyak BT ve MRG

Kardiyak BT'nin iskemik inmenin kardiyoembolik kaynaklarının değerlendirilmesinde TEE'ye alternatif güvenilir bir görüntüleme yöntemi olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, kardiyak BT aynı anda koroner arter hastalığını teşhis edebilir (112). Bununla birlikte, mevcut kılavuzlar henüz ilk intrakardiyak yapı değerlendirmesi veya kardiyoembolik inme riskini değerlendirmek için kardiyak BT'yi önermemektedir.

Kardiyak BT ile karşılaştırıldığında, kardiyak MRG radyasyona maruz kalmama ve iyotlu kontrast maddelerden kaçınma avantajına sahiptir. Ancak maliyet ve uzun tetkik süresi dezavantajlarıdır (112).

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) endikasyonları aşağıda görülmektedir:

- Sol ventrikül (LV) trombüsü varlığı açısından şüpheli transtorasik ekokardiyografi (TTE) sonucu olan hastalar,
- TTE'de görülen kardiyak kitlenin ileri değerlendirmesi,
- Transözofageal ekokardiyografiyi (TEE) tolere edemeyen ve/veya tıbbi nedenlerle TEE yapılamayan hastalar,
- Kesin olmayan TEE sonuçları olan hastalar,
- Şüpheli yanlış negatif TEE sonuçları: Sol ventrikül trombüsü, kardiyak kitleler, aort plağı veya sol atriyal apendiks (LAA) trombüsü gibi patolojiler kardiyak MRG ile gösterebilir.

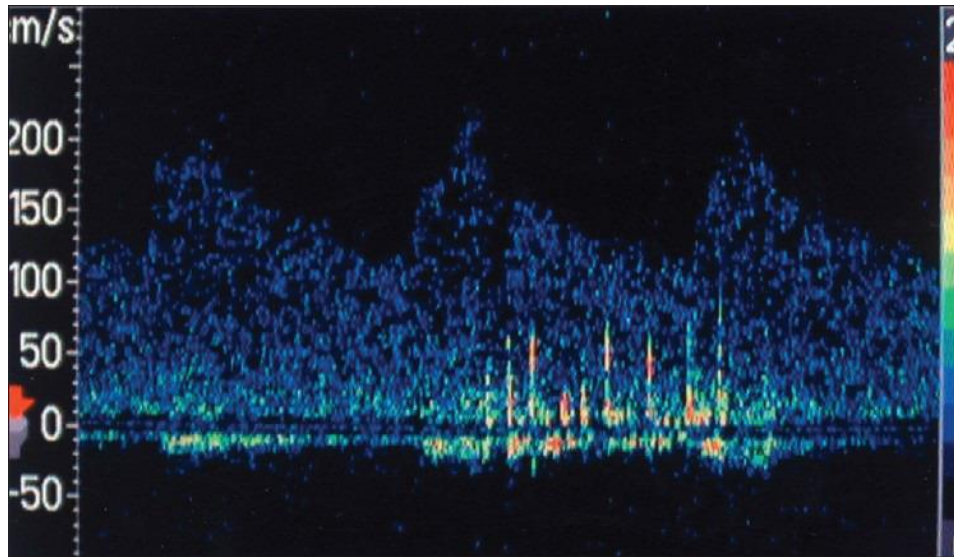
2.6.5. Vasküler Durum Değerlendirmesi

- a) **MR Anjiyografi:** Manyetik rezonans anjiyografi (TOF MRA), sadece beyin içindeki damar görüntüleme sekansı, kaynak görüntüleri kullanarak görüntü oluşturulduğu için intravenöz kontrast madde kullanımını gerektirmediği için

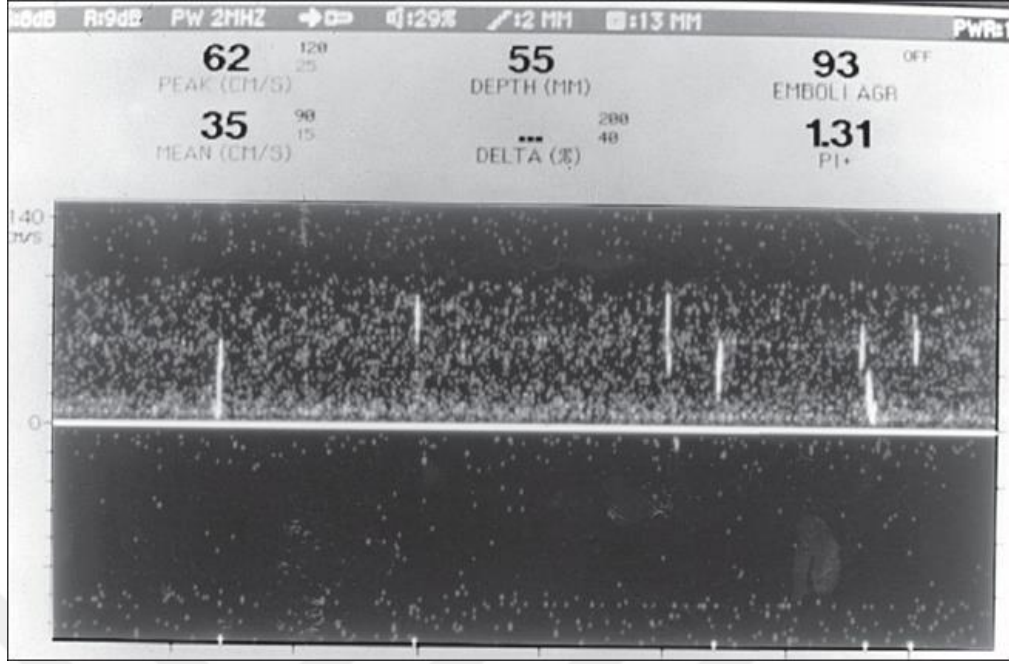
özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Beyin dışı boyun damarlarının görüntülenmesi için tetkik kontrastlı yapılır. Bununla birlikte, aterosklerotik darlıkların potansiyel olarak olduğundan fazla gösterilmesi de dâhil olmak üzere çeşitli artefaktlara eğilimlidir.

b) BT Anjiyografi: BT anjiyografi, intra-ekstra kraniyel değerlendirmek için tercih edilen bir tetkik olmaya devam etmektedir; tek dezavantajı böbrek yetmezliği olan hastalarda kısıtlanan kullanımındır.

c) Transkraniyal Doppler (TCD) izleme serebral embolik sinyalleri tespit edebilir (22,113,114). TCD problarının altından geçen embolik partiküller HITS (yüksek yoğunluklu geçici sinyaller) olarak adlandırılan geçici, kısa süreli, yüksek yoğunluklu sinyaller üretir. HITS örnekleri Şekil 5 ve Şekil 6'da gösterilmiştir. Atriyal fibrilasyon (115), kalp cerrahisi (116), protez kapakçıklar, sol ventrikül destek cihazları (117), karotis arter hastalığı ve karotis endarterektomisi olan hastalarda TCD ile nispeten yüksek sıklıkta embolik sinyaller tespit edilmiştir. Embolilerin TCD ile izlenmesi tedavi kararlarına rehberlik edebilir (örneğin, HITS'in durup durmadığını değerlendirmek için antikoagülasyonun başlatılmasından önce ve sonra TCD yapılması) (23).



Şekil 5. Karotis anjiyoplasti sırasında transkraniyal Doppler, orta serebral arterde mikroembolik sinyallerin (HITS) üretilmesi



Şekil 6. Kardiyak baypas ameliyatı sırasında aortanın manipüle edildiği bir anda orta serebral arterden alınan transkraniyal Doppler kaydı. Beyaz çizgiler (HITS) mikroembolileri temsil etmektedir.

2.6.6. Serolojik Değerlendirme

Çoğu standart kılavuz bunun rutin bir uygulama olarak başlatılmamasını tavsiye etse de hastaların metabolik B12 vitamini eksikliğine sekonder hiperhomosisteinemi açısından değerlendirilmesinin inmeli bir hastanın değerlendirilmesinde rolü olmaya devam etmektedir (118). Bu özellikle vegan bir yaşam tarzı izlediği bilinen hastalarda önemlidir.

2.7. Tedavi

2.7.1. Akut Dönem Tedavileri

Aşağıda tartışılan önleyici tedavilere rağmen, kalp hastalığı olan birçok hasta iskemik inme yaşayacaktır. Bu nedenle akut iskemik inme için tedavi seçenekleri aşağıda tartışılmıştır.

En az 9 randomize klinik çalışma, akut iskemik inme sonrası intravenöz tromboliz ile tedavi edilen hastaların uzun vadeli nörolojik sonuçlarını

değerlendirmiştir. Bu çalışmaların meta-analizi, trombolizin inme başlangıcından sonraki 3 saat içinde verilmesi halinde rezidüel sakatlık olmaması olarak tanımlanan iyi nörolojik sonuç oranını mutlak olarak % 10 artırdığını ortaya koymuştur (119). İnme başlangıcından sonraki 3 ila 4,5 saatlik süre içinde tromboliz uygulanması, daha az güçlü ancak yine de istatistiksel olarak anlamlı bir fayda sağlayarak mutlak olarak % 5'lik bir fayda sağlamıştır. Bununla birlikte, kardiyembolik inme genellikle intravenöz tromboliz kullanımını engelleyen veya zorlaştıran ortamlarda meydana gelir. Kalp hastalığı olan hastalar, terapötik antikoagülasyon seviyelerine rağmen inme ile başvurabilir. Gözlemsel veriler, uluslararası normleştirilmiş oran <1,7 olduğu sürece aktif K vitamini antagonisti kullanılsa bile intravenöz tromboliz uygulanması yönündeki uzun süredir devam eden tavsiyeyi desteklemektedir (120). NOAK tedavisi alan hastalarda tromboliz kullanımı hakkında daha az şey bilinmektedir. Uzman görüşü, hastanın 48 saatten uzun süredir NOAK almaması ve/veya normal pıhtılaşma parametrelerinin laboratuvar kanıtlarına sahip olduğu kesin olarak tespit edilemediği sürece trombolitik tedaviden kaçınılmasını önermektedir (121).

Kardiyembolik inme, yakın zamanda kapak cerrahisi geçiren veya perkütan koroner girişime yol açan akut MI geçiren hastalar gibi yakın zamanda geçirilmiş bir cerrahi veya invaziv prosedür ortamında da meydana gelebilir. Az sayıda vaka serisi, bu ortamda intravenöz trombolizin cerrahi alan kanamasına yol açabilmesine rağmen, böyle bir olayın uzun vadeli sonuçlar üzerinde güçlü bir etkisi olmadığını göstermektedir (121).

Bununla birlikte, daha büyük birkaç çalışma kanama ile kötüleşen iskemi arasında bir bağlantı bulmuştur (122,123). Bu nedenle cerrahi sonrası hastalarda intravenöz tromboliz kullanımına karar verirken dikkatli olunmalıdır.

Intravenöz tromboliz ile tedavi edildikten sonra bile birçok hastanın inme sonrasında yüksek engellilik ile hayatını sürdürmesi gerekmektedir. Geçtiğimiz birkaç on yıl boyunca bu durum, intravenöz trombolize rağmen tıkalı kalan intrakraniyal arterleri rekanalize etmek için kateter tabanlı tekniklerin geliştirilmesini teşvik etmiştir. Son birkaç yılda yapılan birkaç randomize klinik çalışma, geri alınabilir stentler yerleştiren en yeni nesil kateterlerle yapılan intra-arteriyel mekanik trombektominin uzun vadeli nörolojik sonuçları iyileştirdiğini ortaya koymuştur (124).

Bu sonuçlara dayanarak, Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association/American Stroke Association-AHA/ASA) aşağıdaki kriterlerin tümünü karşılayan hastalarda mekanik trombektomi için Sınıf I, Kanıt Düzeyi A tavsiyesinde bulunmaktadır:

- 1) İnme öncesi sakatlığı olmayan yetişkin (modifiye Rankin Skalası skoru ≤ 1);
- 2) İntrakraniyal internal karotid arter veya orta serebral arterin ilk segmentinin oklüzyonundan kaynaklanan akut iskemik inme;
- 3) Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHS) skoru ≥ 6 ;
- 4) ASPECTS BT görüntüleme skoru ≥ 6 ;
- 5) İnme başlangıcından sonraki 4,5 saat içinde verilen intravenöz tromboliz ve,
- 6) Kasık ponksiyonu inme başlangıcından sonraki 6 saat içinde gerçekleştirilebilir.

Terapötik antikoagülasyon veya yakın zamanda invaziv bir prosedür geçirmiş kardiyoembolik inmeli hastalarla ilgili olarak, kılavuzlar intravenöz r-tPA için kontrendikasyonları olan ön dolaşım oklüzyonu olan dikkatle seçilmiş hastalarda, inme başlangıcından sonraki 6 saat içinde tamamlanan stent alıcılarla endovasküler tedavinin makul olduğunu belirtmektedir (Sınıf IIa; Kanıt Düzeyi C).

2.7.2. Sekonder Profilaksi

Antiplatelet İlaçlara Karşı K Vitamini Antagonistleri

Kardiyoembolik inme için önleyici tedavinin temel dayanağı antikoagülasyondur. AF kardiyoembolik inme için en yaygın risk faktörüdür ve kronik nonvalvüler AF'si olan ve daha önce inme geçirmemiş $\approx 10\ 000$ hastayı içeren 8 çalışmada, düzeltilmiş dozda Varfarin tedavisi aspirin ile karşılaştırıldığında iskemik inme riskini önemli ölçüde azaltmıştır (odds oranı, 0,53; % 95 güven aralığı [CI], 0.41-0,68). Varfarin intrakraniyal kanama riskini önemli ölçüde artırmamasına rağmen (olasılık oranı, 1,98; % 95 GA, 1,20-3,28), klinik açıdan daha önemli olan iskemik veya hemorajik inme bileşik son noktasını önemli ölçüde azaltmıştır (olasılık oranı, 0,68; %95 GA, 0,54-0,85) (125).

K Vitamini Dışı Antagonistler

2008 yılından beri K vitamini antagonistleri dışında oral antikoagulan ilaçlar da mevcuttur. K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagulanlar (NOAK'lar) ya doğrudan trombin inhibitörleri (dabigatran) ya da faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban) olarak çalışmaktadır. AF'li hastaları içeren randomize çalışmalarda, bu ilaçlar iskemik inme riski (risk oranı [RR], 0,92; % 95 CI, 0,83-1,02) açısından Varfarine benzer performans gösterirken hemorajik inme riskini önemli ölçüde azaltmış (RR, 0,49; % 95 CI, 0,38-0,64) ve genel inme riskinde net bir azalma (RR, 0,81; % 95 CI, 0,73-0,91) ve mortalitede (RR, 0,90; % 95 CI, 0,85-0,95) net azalma ile sonuçlanmıştır (126). K vitamini antagonistleri için uygun olmadığı düşünülen AF hastaları arasında apiksaban, aspirin ile karşılaştırıldığında hemorajik inmede (tehlike oranı, 0,67; % 95 CI, 0,24-1,88) önemli bir artış olmaksızın iskemik inme riskini (tehlike oranı, 0,37; % 95 CI, 0,25-0,55) önemli ölçüde azaltmıştır (127).

Varfarin ile karşılaştırıldığında, bu yeni antikoagulanlar terapötik etkinin sık laboratuvar takibine gerek kalmadan sabit bir doz avantajı sunmaktadır. Bu ajanlar başlangıçta majör kanama vakalarında antikoagulan etkilerini tersine çevirecek tedavilerden yoksundu, ancak yakın zamanda dabigatran (128) için bir tersine çevirici ajan (idarucizumab) onaylandı ve faktör Xa inhibitörleri (andexanet) için bir tersine çevirici ajanın onaylanması yakında muhtemel görünüyor (129). NOAK'lar ayrıca Varfarin gibi K vitamini antagonistlerinden daha maliyetlidir, ancak laboratuvar izleme maliyetleri ile inme ve kanamaların sonraki maliyetlerini içeren analizler, bu yeni ajanların hem birincil (130) hem de ikincil (131) inme önleme için makul maliyet-etkinlikte olduğunu göstermektedir.

Diğer Önleyici Tedaviler

Antikoagülasyonun yanı sıra, diğer kimi stratejiler de AF'li hastalarda kardiyak emboli riskini azaltma konusunda umut vaat etmektedir. İlk olarak, AF ile ilişkili embolilerin çoğunun sol atriyal apendiksten kaynaklandığına dair kanıtlar (132) inme riskini azaltmak amacıyla apendiksin obliterasyonuna yönelik cerrahi ve transkateter tekniklere yol açmıştır. PROTECT AF randomize çalışması (WATCHMAN Left

Atrial Appendage System for Embolic PROTECTion in Patients With Atrial Fibrillation), standart Varfarin tedavisi ile Watchman sol atriyal apendiks kapatma cihazının implantasyonu ile inme riskini karşılaştırmıştır. İlk analizde noninferiorite marjı karşılanmış (133) ve cihazın 4 yıllık takip sonrasında Varfarinden daha etkili olduğu kanıtlanmış (134), bu da cihazın yakın zamanda ruhsatlandırılmasına yol açmıştır. Ancak belirsizlikler devam etmektedir. Cihaz herhangi bir inme riskini önemli ölçüde azaltmış olsa da (RR, 0,68; % 95 CI, 0,72-3,68), bu tamamen hemorajik inmedeki kayda değer bir azalmadan kaynaklanmıştır (RR, 0,15; % 95 CI, 0,03-0,49), oysa iskemik inme riskinde belirgin bir azalma olmamıştır (RR, 1,26; % 95 CI, 0,72-3,28). Sol atriyal apendiks kapatılmasının, Varfarine kıyasla önemli ölçüde daha düşük hemorajik inme riskine sahip olan NOAK'larla nasıl karşılaştırılacağı belirsizdir. Bu belirsizlik göz önüne alındığında, mevcut kılavuzlar bu cihazların yalnızca yüksek iskemik inme riski taşıyan ve antikoagülasyona mutlak kontrendikasyonu olan hastalarda kullanılmasını ihtiyatlı bir şekilde önermektedir (135-137). Ancak PROTECT AF, uzun süreli antikoagülasyona kontrendikasyonu olan hastaları içermemiştir.

Tıbbi tedavi çarpıntı, nefes darlığı ve baş dönmesi gibi AF semptomlarını önlemede başarısız olduğunda, AF oluşumunu azaltmak ve normal sinüs ritmini korumak için kateter ablasyon tedavileri kullanılabilir (138). Randomize klinik çalışmalarda, antiaritmik ilaçlar önemli ölçüde daha yüksek normal sinüs ritmi oranına yol açmasına rağmen inme riskini azaltmamıştır (139,140), bu da normal ritmin korunmasının tek başına inmeyi önlemediğini düşündürmektedir. Bu çalışmalardaki inmelerin çoğu antikoagulan tedavinin kesilmesinden sonra meydana gelmiştir (141), bu da antikoagulan tedavinin disritmi görünüşte çözüldükten sonra bile tromboembolizme karşı koruma sağlamaya devam ettiğini düşündürmektedir. Bunun nedeni antiaritmik ilaçların disritmiyi nadiren tamamen ortadan kaldırması veya AF'nin başarılı bir şekilde sonlandırılmasının bile altta yatan trombojenik atriyal substratı ortadan kaldırmaması olabilir. Şimdilik kılavuzlar, kateter AF ablasyonundan sonra antikoagulan tedavinin kesilmemesini önermektedir (137). Kateter tabanlı ablasyon yoluyla daha etkili AF sonlandırılmasının, AF'de inme riskini azaltmak için antikoagülasyona yararlı bir ek olarak hizmet edip edemeyeceği belirsizliğini korumaktadır.

Yakın zamanda yapılan bir analiz, AF'nin kateter ablasyonundan sonra yoğun vasküler risk faktörü yönetimi uygulanan hastalarda sol atriyal boyutta ve AF nüksünde olağan bakım alanlara kıyasla önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (142). Bu nedenle, atriyal substratın tedavisinin inme riskini azaltıp azaltmadığını değerlendirmek için gelecekte yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulabilir.

Buna ek olarak AF, ayrı ayrı karotis ateroskleroza veya serebral küçük damar hastalığı gibi atriyal olmayan inme mekanizmalarına yol açabilen vasküler risk faktörlerinin uzak mesafeli bir sonucu ise, AF'li hastalarda inme önlemeye yönelik kapsamlı bir yaklaşım, sadece antikoagulan tedaviye ilişkin önerilere odaklanmak yerine tüm vasküler risk faktörlerinin yoğun yönetimini araştırmalı ve vurgulamalıdır. Henüz, AF'de yoğun vasküler risk faktörü yönetiminin inme riski üzerindeki etkileri hakkında çok az veri mevcuttur ve global vasküler risk faktörü yönetimi konusu mevcut uzlaşılı kılavuzlarında önemli bir husus olarak vurgulanmamaktadır (49).

Atriyal Fibrilasyon (Romatizmal ve Romatizmal Olmayan)

Hem romatizmal mitral stenozu hem de atriyal fibrilasyonu olan hastalarda yapılan çalışmalar, Varfarinin beyin embolisini önlemede etkili olduğunu göstermiştir (97,143,144). Romatizmal mitral stenoz ve atriyal fibrilasyon durumunda primer kardiyoembolik inmenin önlenmesi için aspirin kullanımı desteklenmemektedir (143). Kardiyoembolik inmelerde sağaltım ve antikoagülasyon konusundan yapılmış olan ilk çalışmalarda antikoagülasyon düzeyi şu anda kullanılanlardan daha yüksekti ve beyin kanamaları ile diğer kanama komplikasyonları olağandı. Denemeler artık düşük doz Varfarinin [uluslararası normleştirilmiş oran (INR): 2,0-3,0] hem bu hastalarda hem de romatizmal olmayan AF'li hastalarda beyin embolisini önlemede etkili olduğunu göstermiştir. Hemodinamik olarak anlamlı romatizmal mitral darlığı veya yetmezliği olan hastalarda serebral embolinin önlenmesinde mitral kapak onarımı veya mitral kapak replasmanının da etkin olduğu gösterilmiştir (23,97).

Kopenhag Atriyal Fibrilasyon Aspirin Antikoagülasyon (AFASAK) çalışmasında kronik, romatizmal olmayan AF'li 1007 hasta (medyan yaş: 74,2 yıl) Varfarin (INR: 2,8-4,2), aspirin (75 mg/gün) veya plaseboya atanmıştır (145). Bu çalışma, etkinlik analizi Varfarin tedavisi lehine önceden belirlenmiş bir anlamlılık

düzeyine ulaştığında erken durdurulmuştur. Ölçülen temel sonuç iskemik veya hemorajik inme, geçici iskemik atak (GİA) ve sistemik emboli bileşimiydi. Plasebo ile karşılaştırıldığında Varfarin için gözlenen azalma % 64'tür ve bu da yılda % 3,5'lik bir mutlak risk azalması anlamına gelmektedir. GİA ve minör inme hariç tutularak tedavi değerlendirilmesi için yapılan analizde, tahmini %50'lik bir risk azalması ($P < 0.05$) ve yılda yaklaşık % 1.5'lik bir mutlak azalma olduğunu göstermiştir (23).

Atrial Fibrilasyonda İnme Önleme (SPAF) çalışmasının araştırmacıları, romatizmal olmayan AF hastalarında Varfarin ve aspirini değerlendirmiştir (146,147). Bu çalışmada, Varfarin için uygunlukları temelinde iki hasta grubu değerlendirilmiştir. İlk grupta, Varfarin için uygun olduğu belirlenen 627 hasta, açık etiketli Varfarine (INR: 2,8-4,5; protrombin zamanı: kontrolün 1,3-1,8 katı) veya çift kör bir şekilde aspirin (günde 325 mg, enterik kaplı) veya eşleşen bir plaseboya randomize edilmiştir. İkinci grupta, Varfarin için uygun olmayan 703 hasta aspirin (günde 325 mg, enterik kaplı) veya plaseboya randomize (çift kör) edilmiştir. Ortalama 1,3 yıllık takip süresince, temel sonuç olan iskemik inme ve sistemik emboli bileşimi, Varfarin ve aspirin ile önemli ölçüde azalmıştır. Varfarin, sakat bırakıcı iskemik inme veya vasküler ölüm sonucunu % 54 oranında azaltmıştır ($P=0,11$): yılda % 2,6'lık mutlak bir azalma. Aspirin, sakat bırakıcı inme veya ölüm sonucunu % 22 oranında azaltmıştır ($P=0,33$): yılda yaklaşık % 1'lik bir mutlak azalma. SPAF araştırmacıları daha sonra emboli için bir veya daha fazla risk faktörü olan yaşlı hastalarda düşük yoğunluklu sabit doz Varfarin (INR 1,2-1,5) artı aspirin (325 mg/gün) ile ayarlanmış doz Varfarini (INR 2,0 ila 3,0) karşılaştırmıştır (148). İskemik inme ve sistemik emboli, sabit doz Varfarin artı aspirin kullanan hastaların % 7,9'unda, ayarlanmış doz Varfarin kullanan hastaların ise yalnızca % 1,9'unda görülmüştür. SPAF araştırmacıları daha sonra düşük riskli hastalarda 325 mg aspirinin etkinliğini incelemiş ve bu özel grupta iskemik inme oranının düşük olduğunu (yılda % 2) bulmuşlardır (23,149).

SPAF çalışmasında tromboembolizm için üç risk faktörü belirlenmiştir: konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon öyküsü ve geçirilmiş tromboembolizmdir (150,151). Bu çalışmanın sonuçları, üç risk faktöründen herhangi birine sahip olmayan hastalarda (yani tromboembolizm için düşük risk altında olanlarda) Varfarin ile antikoagülasyonun endike olmadığını göstermiştir. Bu tür hastalarda antikoagulan tedavinin tehlikesinin muhtemelen faydalarından daha ağır basacağı düşünülmüştür.

Sonuç olarak, aspirin (günde 325 mg) 60 yaşın altında olan ve tanımlanan üç risk faktöründen hiçbirine sahip olmayan yalnız, romatizmal olmayan AF'li hastalar için muhtemelen makul ve güvenli bir tedavidir (150-152). AF'li diğer tüm hastalarda, kontrendike olmadıkça uzun süreli oral Varfarin tedavisi (INR: 2,0-3,0) kullanılmalıdır (23,149,152,153).

Boston Bölgesi Atrial Fibrilasyon için Antikoagülasyon Çalışmasında (BAATAF), romatizmal olmayan AF'li 420 hasta (ortalama yaş 68) Varfarine (hedef protrombin zamanı oranı, 1,2 ila 1,5 x kontrol; INR: 1,5 ila 2,7) veya aspirin almasına izin verilen bir kontrol grubuna randomize edilmiştir (körlenmemiş) (154). İskemik inme veya sistemik emboli ölçülen temel sonuçtur ve ortalama takip süresi 2,2 yıldır. İnme insidansı Varfarin grubunda kontrole kıyasla % 86 oranında azalmıştır (P= 0,002) Bu, yılda % 2,6'lık mutlak risk azalmasına eşdeğerdir. Aspirin ile gösterilebilir bir fayda kaydedilmemiştir, ancak bu spesifik çalışma da aspirinin etkinliğini test etmek için tasarlanmamıştır (23).

Optimal antikoagülasyon düzeyi sorusu Avrupa Atrial Fibrilasyon Çalışması (EAFT) Çalışma Grubu tarafından ele alınmıştır (155). 2,0 INR'nin altındaki antikoagülasyon yanıtlarında hiçbir tedavi etkisi kaydedilmemiştir. Tromboembolik olayların oranı 2 ila 3,9 arasındaki INR'lerde en düşüktür ve majör kanamaların çoğu 5,0'dan yüksek INR'lerde meydana gelmiştir. Bu nedenle, EAFT grubu tarafından 2 ila 5.0 aralığında 3.0 hedef INR önerilmiştir (156). SPAF bulgularına benzer şekilde, 1.3 ila 1.5 hedefli sabit doz Varfarin, başka bir çalışmada düşük sabit doz Varfarine 325 mg/gün aspirin eklendiğinde bile, ortalama 2.4 INR'de standart ayarlanmış doz Varfarin kadar etkili olmamıştır.

Varfarin, kapak hastalığı olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalarda inmeyi önlemede aspirinden yaklaşık % 50 daha etkilidir. Veriler, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inmenin önlenmesi için oral antikoagülasyonun optimal yoğunluğunun 2.0-3.0 hedef INR olduğunu göstermektedir. Ne yazık ki Varfarin sorunsuz değildir. Varfarinin dar terapötik marjı ve bilinen ilişkili gıda ve ilaç etkileşimleri, INR değerlerinin yakından takip edilmesini gerektirir. Dozaj ayarlamalarına sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yükümlülükler açıkça Varfarinin yeterince kullanılmamasına katkıda bulunmaktadır ve alternatif tedavilere şiddetle ihtiyaç duyulmaktadır (23). Ek bir çalışma olan Vasküler Olayların Önlenmesi için İrbesartan ile Atriyal Fibrilasyon

Klopidogrel Denemesi (ACTIVE), atriyal fibrilasyon hastalarında aspirin ve klopidogrel kombinasyonunun güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmiştir. Veriler, bu ortamda Varfarinin aspirin/klopidogrel kombinasyonundan daha üstün olduğunu göstermektedir (157).

Çalışmalar ayrıca ximelagatran'ın inme önlemedeki etkinliğini de değerlendirmiştir (26). Ximelagatran oral yoldan uygulanan, hepatik P 450enzim sisteminden bağımsız stabil farmakokinetiğe sahip ve gıda-ilaç etkileşimi potansiyeli düşük olan bir direkt trombin inhibitörüdür. Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Oral Direkt Trombin İnhibitörü Ximelagatran Kullanılarak İnmenin Önlenmesi SPORTIF-III ve SPORTIF-V adlı iki büyük çalışmada, AF'li yüksek riskli hastalarda sabit doz ximelagatran (36 mg BID) ile dozu ayarlanmış Varfarin (INR: 2.0-3.0) karşılaştırılmıştır. Bu çalışma 7329 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Her iki çalışmada da ximelagatran Varfarinden etkinlik açısından daha düşük değildi ve daha az majör-minör kanama komplikasyonuna sahipti. Bununla birlikte, serum alanin-aminotransferaz düzeyleri ximelagatran kullanan hastaların % 6'sında (genellikle ilk 6 ay içinde) geçici olarak normalin >3 katına yükselmiştir (23,26,158).

2.8. Prognoz

Uygun şekilde tedavi edilmezse, kardiyembolik inmelerin hem erken hem de geç nüks gösterme eğilimi aterotrombotik inmelere göre daha yüksektir.

Hem spontan hem de antikoagülasyon tedavisi sonrası hemorajik dönüşümler, bu durumun potansiyel olarak ciddi sonuçlarıdır. Buna ek olarak, uzun süreli sakatlık, bası yaraları gibi yatak istirahatine bağlı komplikasyonların hepsi ortaya çıkabilir, ancak nörolojik defisitinin ciddiyetine ve kapsamına bağlı olarak değişir (48).

2.9. Kardiyembolik İnme ve Geleceği

Demografik projeksiyonlar ve vasküler risk faktörlerindeki seküler eğilimler temelinde, kardiyak emboli inmenin giderek daha yaygın bir nedeni olacaktır. Bu nedenle, inme yükünü azaltmaya yönelik gelecekteki çabalar, kardiyak risk faktörlerinin daha iyi önlenmesini, tespit edilmesini ve tedavi edilmesini

gerektirecektir. Özellikle ele alınması gereken önemli bilgi boşlukları arasında (1) AF, trombojenik atriyal substrat ve inme arasındaki tam ilişki, (2) subklinik AF'nin popülasyon düzeyinde taranması ve tedavisi için optimal stratejiler ve (3) kalp yetmezliği ve akut MI ortamında kardiyak embolizmi önlemek için optimal antitrombotik stratejiler yer almaktadır. Bu alanlarda kaydedilecek ilerlemeler, son birkaç on yılda yüksek gelirli ülkelerde görülen inme insidansındaki istikrarlı düşüşün devam etmesine ve düşük ve orta gelirli ülkelerde inme insidansının azaltılması sürecinin başlamasına yardımcı olacaktır (159). İnmenin dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedeni ve en önde gelen doğal-edinsel sakatlık nedeni olduğu göz önüne alındığında (160), bu tür ilerlemeler küresel sağlığa önemli bir katkı sağlamayı vaat etmektedir.

BÖLÜM ÜÇ

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışma, prospektif kohort niteliktedir.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Bu çalışma, T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜ Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 28 Ekim 2021 tarih, 555-SBKAEK protokol numaralı ve 2021/22-36 karar ile onay alınarak), Helsinki Deklerasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Etik kurul tarafından 28 Temmuz 2022 tarih ve 555-SBKAEK protokol numaralı, 2022/14-18 karar ile hasta alım ve izlem süresi uzatılmıştır (EK 1). Bu çalışmada, 11.01.2022-11.10.2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi ve Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne gelen ve dahil etme kriterlerine uyan hastalar alınmıştır. Hastalar başlangıç vizitinin ardından, 1, 3, 6 ve 9. aylarda yapılan vizitlerde değerlendirilmiştir. Son hastamızın son kontrolü 11.07.2023 tarihinde yapılmıştır.

Son 14 gün içinde iskemik inme/GİA geçirmiş olan yeni tanı/eski tanı non-valvüler atriyal fibrilasyon tanısı olan hastalar alınmıştır. AF tanısı çalışmanın yürütüldüğü hastanelerde veya başka bir merkezde yapılmış EKG incelemesinde AF görülmesi üzerine konulmuştur.

Hastaneye gelebilecek hasta ve/veya hasta yakınları ile yüz yüze, hastaneye gelemeyecek durumdakilerle ise telefon üzerinden görüşme yapılmış ve önceden belirlenmiş sorular sorulup nörolojik muayene yapılmıştır. Araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu okuyup imzalamışlardır (EK 2). İskemik inme /GİA takibinde rutin nörolojik takip ilkelerince gereken anamnez ve muayene işlemleri yapılmış, bu bulgular Olgu Rapor Formu'na (ORF) işlenmiştir (EK 3).

Çalışma sırasında çalışmadan çıkmak isteyenlerin koşulsuz olarak ayrılacağı hastalara belirtilmiştir. Ölüm durumu olması halinde ölüm nedeni öğrenilmiştir.

Her bir hasta adına oral antikoagulan seçimi hastayı ilk gören hekimlerce belirlenmiştir. Bu çalışmaya alınmış hastaların oral antikoagulan tercihleri yapılmıştır. Takip sırasında ilaç değişim yapılmamıştır. Oral antikoagulan kullanımının sakıncalı olduğu veya ilaç bazında yaşanabilecek spesifik sorunlar haricinde müdahil olunmamıştır. Oral antikoagulan kullanılmasının tıbbi açıdan sakıncalı olduğu görülen durumlarda ilaç kesilmesi ve acil servis başvurusu yapılması önerilmiştir. Koruyucu tedavide Varfarin seçilmiş hastaların INR takiplerinin rutin olarak yapılması gerekliliği hatırlatılmış fakat takip vizitlerinde INR takibi yapılmamıştır.

Hastaların ilk görüldüğü anda takip sırasında hastaneye geliş sıklıkları bu çalışma kapsamında değil hastayı ilk gören nörologca belirlenmiş ve rutin takipler normal şartlarda nasıl oluyorsa o şekilde devam edilmiştir. Vizitlerde rastlanabilecek sorunlarda tıbbi açıdan gereken acil öneriler yapılmıştır. Hastalar acil servise yönlendirilmiştir. Rutin görüntüleme tetkikleri (Eko, BT Anjiyografi vb.) istenmemiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Nonvalvuler AF varlığı ile son 14 gün içinde inme/GİA geçirmiş ve OAK tedavi başlanmış hastalardır. Bu kriterlere uyan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler prospektif olarak hasta başvurusu sırasında toplanmıştır.

Valvüler AF, mekanik kapak replasmanı, enfektif endokarditi olanlar ile yazılı onam alınamayanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Rutin vizitlere gelinmemesi ve aranmasına rağmen vizit tarihinden sonraki 10 gün içerisinde telefonla veya yüz yüze görüşülememesi ve rutin nöroloji takiplerinde hastanın tedavi önerilerine uymadığı/uyamadığı durumlarda hastalar takipten çıkarılmıştır.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

Çalışmamızda temel sonuç (bağımlı) değişkenlerimiz tedavilerin başarısızlıklarını belirleyen tekrarlayan iskemik inme (İİ), sistemik emboli (SE), intrakraniyal hemoraji (ICH) ve ölüm sonuç değişkenleridir. Sonuç değişkenini

etkileyen özellikler zaman bağımlı olarak risk analizi ile değerlendirilmiştir. NOAK'ların alt seçenekleri için analitik değerlendirme gerçekleştirilmeyip tanımlayıcı olarak sunulmuştur. Sonuç değişkenlerini etkileyen temel bağımsız değişkenler, Varfarin/NOAK olarak gruplandırılmış antikoagulan tedavi grubudur.

Çalışmada incelenen diğer bağımsız değişkenler; hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmişinde tanı almış hastalıkları (iskemik inme-GİA, hemorajik inme, kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabet, kanama öyküsü, kontrolsüz hipertansiyon, hepatik hastalıklar), başvuru öncesi antikoagulan, antiagregan kullanımı, başvuru anındaki böbrek fonksiyonu (Cr-Cl), başvuruda infarkt boyutudur.

3.5. Veri Toplama Araçları

Hastane kayıtlarının incelenmesi, yüz yüze veya hastaneye gelemeyecek hastalar için telefonla görüşme şeklinde yapılandırılmış ORF soruları yöneltilmiştir. ORF ekte sunulmuştur.

Her bir hasta için ya hastanın kendisinden ya da gerekiyorsa hastanın yakınında yazılı onam alınmıştır. Yazılı onam alınması sırasında araştırmacılarca 24 saat ulaşılabilir bir telefon numarası verilmiştir.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Sürekli değişken olarak yaştan tedavi gruplarında normal dağılıma uygunluğu 'Kolmogrov Smirnov test' ile kontrol edilmiş ve parametrik koşullar sağlandığı için 't-test' ile karşılaştırılmıştır. Yaş değişkeni ayrıca ileri yaş (79 yaş ve altı /80 yaş ve üzeri) olarak gruplandırılarak da analiz edilmiştir. İleri yaş grubunda OAK tedavi seçeneği, NOAK yönünde tercih olarak değişebileceği öngörüsü ile bu kategorik ek analiz yapılmıştır. Diğer kategorik bağımsız değişkenlerin (cinsiyet, öyküdeki hastalıklar, antikoagulan, antiagregan kullanımı, infarkt boyutu) kategorileri için analizler 'Ki-kare test' ile yapılmıştır.

Ki-kare test seçiminde beklenen değerler dikkate alınarak 'Pearson ki-kare, Yates Ki-kare veya Fisher Exact test' sonuçları ile analiz tamamlanmıştır. $p < 0.05$ istatistik anlamlılık sınır değeri alınmış olup SPSS 29.0 programı kullanılmıştır.

Veriler tanımlayıcı olarak, kategorikse sayı/yüzde ile, sürekli değişkenler dağılım özelliğine göre ortalama $\pm$ SD ile veya ortanca (min-max ile) sunulmuştur. Zaman bağımlı analizde tedavi gruplarına göre sonuç değişkeni risk analizi 'Kaplan-Meier survival analiz' ve kategoriler arası risk ise 'Long rank ki kare' ile analiz edildi. Tedavi grupları ve demografik/özgeçmiş özellikleri arasındaki fark 't test ve Ki kare' analizleri ile değerlendirilmiştir.



BÖLÜM DÖRT

BULGULAR

4.1. Demografik Değerlendirme ve Tedavi Tercihleri

Çalışmaya 104 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 57'si (% 54,8) kadın, yaş ortalaması 75,29±9,9 yıl olup % 35,6'sı 80 yaş ve üzerinde bulunmuştur. Alınan hastaların 71'i DEÜ, 33'ü Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başvurmuştur. Hastaların demografik özellikleri ve sağlık özgeçmiş bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda (% 83,7) hipertansiyon, yaklaşık 1/3'ünde kalp yetmezliği ve diyabet (% 36,5 ve % 32,7) bulunmaktadır.

Tablo 1. Hastaların demografik ve özgeçmiş özelliklerinin dağılımı

Cinsiyet	n=104	%
Erkek	47	45,2
Kadın	57	54,8
Yaş grubu		
65 yaş altı	15	14,4
65-79 yaş	56	50,0
80 ve üzeri	37	35,6
Özgeçmiş hastalık		
Diyabet varlığı	34	32,7
Hipertansiyon varlığı	87	83,7
Kalp yetmezliği varlığı	38	36,5
İskemik inme/GİA varlığı	19	18,3
Hemorajik inme varlığı	3	2,9
Hepatik hastalık var	2	1,9
Kontrollsüz hipertansiyon varlığı	20	19,2
Kanama öyküsü var	13	12,5

. Kontrollsüz hipertansiyon, yetersiz tedavi veya düşük kompliance nedeniyle tansiyonun >140/90 olmasıdır. Çalışmamız açısından önemli olan kontrollsüz HT % 19,2 sıklıktadır. Hastaların başvuru sırasında klinik özellikleri ve özgeçmişte

kullanılan antikoagulan ve antiagregan tedavilerin dağılımı, yeni başlanan tedaviler Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Başvuru sırasında klinik özellikler, başlanan tedaviler, öyküde OAK-AA tedavilerinin dağılımı

Başvuru sırasında bulgular	n=10	
Başvuru mRS puanı median (IQR)	4 (5)	
Başvuruda NIH puan grupları	n	%
0--6	72	69,2
7--13	23	22,1
14 üzeri	9	8,7
İnme kategori		
GİA	5	4,8
Küçük	53	51,0
Orta	38	36,5
Büyük	8	7,7
Böbrek fonksiyonu		
30 ve altı	7	6,7
45 altı	29	27,9
60 altı	55	52,9
Öyküde antikoagulan ve antiagregan tedavi		
Öyküde aa var	32	30,8
Öyküde toplam ak var	48	46,2
Varfarin	14	13,5
Apiksaban	3	2,9
Rivaroksaban	5	4,8
Dabigatran	2	1,9
Edoksaban	1	1,0
Düşük molekül ağırlıklı hep.	1	1,0
İnefektif dozda NOAK	8	7,7
En az 2 gün NOAK kesilmesi	12	11,5
INR kontrolsüzlüğü	2	1,9
Tedavi Grupları		
Varfarin	23	22,1
NOAK	81	77,9

Başvuru anında hastaların 58'inde (% 55,8) GİA (5 kişi) veya küçük inme (53 kişi), 39'unda (% 44,2) orta-büyük infarkt olduğu görülmüştür. Hastaların başvuruda mRS ortancası 2 (İQR=3) bulunmuştur ve çalışma grubu hastaların % 38,5'inde mRs'nin 3 ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Cr-Cl 30 ml/dk altında olan % 6,7, 45 altında olan % 27,9 ve yarısından çoğunda (% 52,9) 60 ml/dk altında saptanmıştır. Hastaların tedavi özgeçmişlerinde yaklaşık 1/3'ünde (% 30,8) antiagregan, yarısına yakınında (% 46,2) antikoagulan kullanımı vardır. Başvuru öncesinde, % 15,4'ünün Varfarini, % 29,8'inin NOAK grubu ilaç kullandıkları saptanmıştır. NOAK kullananların 8'i ilacı yanlış dozda kullandıkları, 12'sinin en az son 2 gündür ilaçlarını almamış oldukları, Varfarin kullananlardan 2 hastanın etkisiz INR değerine sahip oldukları Tablo 2'de görülmektedir.

Başvuru sonrası bu hastalara oral antikoagulan tedavi olarak 23'üne (%22,1) Varfarin, 81'ine (% 77,9) NOAK başlandığı saptanmıştır. Reçetelenen oral antikoagulanlar preparatlara göre dağılımı Apiksaban % 32,7, Rivaroksaban % 28,8, Varfarin % 22,1, Edoksaban % 13,5, Dabigatran % 2,9'dur. Hastaların 55'inde (% 52,9) erken antikoagulasyon (0.-4. günler) başlanmıştır. Varfarin/NOAK tercihlerinin hasta özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 3'te sunulmuştur.

NOAK verilen hastaların yaş ortalaması $76,1 \pm 10,3$ yaş, Varfarin verilenlerin yaş ortalaması ise $72,6 \pm 8,0$ yaş bulunmuş olup fark istatistiksel anlamlı değildir ($p=0,136$). Seksen yaşın üzerindeki hastalarda oral antikoagulan olarak NOAK tercih edilme oranı (% 91,9), çalışmanın toplam NOAK tercih oranından (% 77,9) daha yüksektir ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$). Varfarin başlanan hastaların 3'ünün (% 13,0), NOAK başlananların 16'sının (% 19,8) özgeçmişlerinde iskemik inme/GİA vardır, bu oranlar benzer bulunmuştur ($p=0,668$).

Öyküde hemorajik inmesi olan 3 hastaya da NOAK verilmiştir. Öyküde kanaması olan 13 hastanın 1'ine Varfarin 12'sine NOAK reçetelenmiş olup kanamaya göre reçetelenen oral antikoagulan dağılımı farklı bulunmamıştır ($p=0,180$). Ayrıca öyküde hipertansiyon, kalp yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon, diyabet, iskemik inme/GİA, hemorajik inme varlığı (NOAK/Varfarin) reçetelenme oranını (ilaç tercihini) etkilememiştir (p değerleri sırası ile; 0,636, 0,843, 0,963, 0,809, 0,668, 1,000).

Tablo 3. OAK tedavi gruplarına göre demografik, klinik ve özgeçmiş özelliklerin dağılımının karşılaştırılması

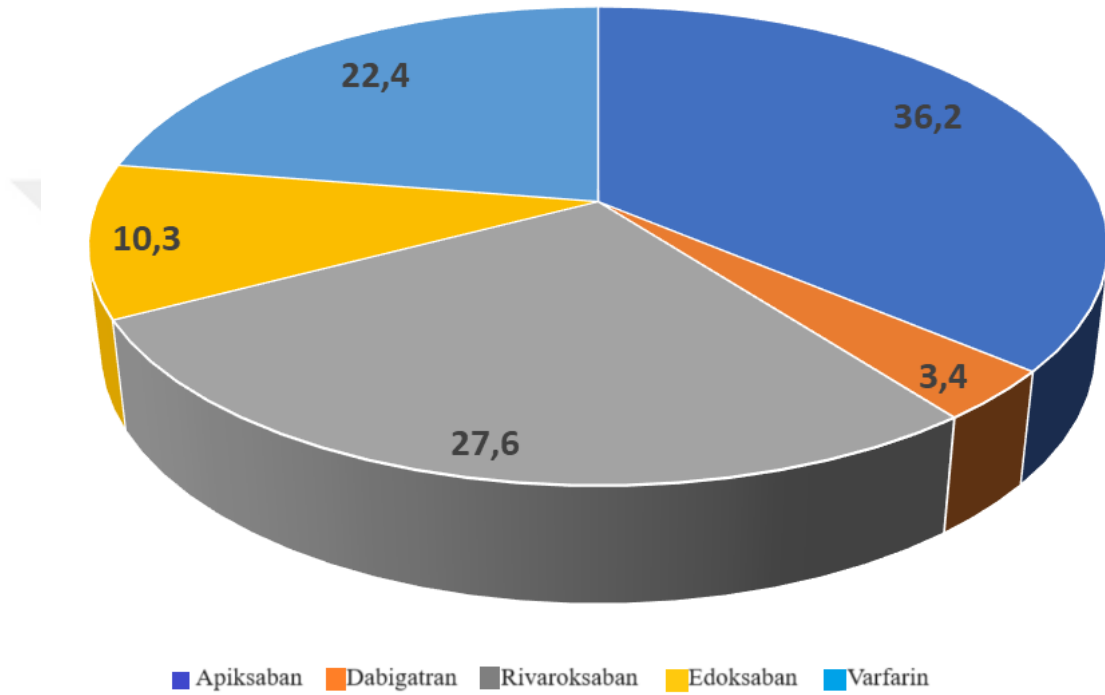
	Varfarin n=23(%) $\bar{x}$	NOAK n=81(%) $\bar{x}$	P
80 yaş ve üzeri	3 (13,0)	34 (42,0)	0,011*
Cinsiyet			
Erkek	13 (56,5)	34 (42,0)	0,216*
Kadın	10 (43,5)	47 (58,0)	
Hipertansiyon varlığı	18 (78,3)	69 (85,2)	0,636**
Kalp yetmezliği varlığı	8 (34,8)	30 (37,0)	0,843*
İskemik inme/GİA varlığı	3 (13,5)	16 (19,8)	0,668**
Hemorajik inme	0 (0,0)	3 (3,7)	1,000***
Hepatik hastalık	0 (0,0)	2 (2,5)	1,000***
KonROLSÜZ hipertansiyon	5 (21,7)	15 (18,5)	0,963**
Orta-büyük infarkt	9 (39,1)	30 (37,0)	0,855*
Diyabet	8 (34,8)	26 (32,1)	0,809*
Cr-Cl<60 ml/dk	12 (52,2)	43 (53,1)	0,938*
Cr-Cl<45 ml/dk	6 (26,1)	23 (28,4)	0,828*
Cr-Cl<30 ml/dk	3 (13,0)	4 (4,9)	0,369*
NIHS grup	3 (13,0)	6 (7,4)	0,668**
0	0 (0,0)	6 (7,4)	0,211
1-5	14 (60,9)	45 (55,6)	
6-15	9 (39,1)	30 (37,0)	
	ortanca(IQR)	ortanca(IQR)	
NIHS ortanca(İQR)	4(5)	4(5)	0,987
mRS	2(3)	2(2)	0,304

$\bar{x}$ sütun yüzdesi, * Pearson ki-kare, **Yates Kikare, ***Fisher exact test

Başvurudaki mRS, NIHS, CHADsVASc skorları, dağılımı benzer saptanmıştır (p sıra ile 0,304, 0,288, 0,934).

Hastalar OAK başlanan güne göre 0-3. gün ve 4-14. günde başlanan olarak ikiye ayrılarak bu iki gruptaki OAK tercihleri değerlendirilmiştir. 0-3. günde başlananların

% 76,6'sında NOAK grubu, 4-14. günde başlananların % 78,9'unda NOAK tercih edilmiştir. Bu iki grup (OAK 0-3. günde başlananlar ile 4-14. günde başlananlar) arasında tedavi grubu tercihi açısından istatistiksel önem arz eden fark bulunmamıştır ($p = 0,774$). Önceden OAK kullanmayan hastaların taburcu olurkenki OAK tercihlerinin dağılımı sırasıyla Apiksaban % 36,2, Rivaroksaban % 27,6, Varfarin %22,4, Edoksaban % 10,3 ve Dabigatran % 3,4 olarak bulunmuştur (Şekil 7).



Şekil 7. İnmeden önce OAK kullanmayan (OAKnaif) hastaların taburculuktaki OAK tercihlerinin yüzde dağılımı

4.2. Sonlanım Noktaları Açısından Değerlendirme

Hastaların 9 aylık takibi sonucunda toplam 5 hastada izlem sırasında iskemik inme ve sistemik emboli toplam sonlanımı gelişmiştir. Bunların dördü Varfarin, biri NOAK grubunda olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Sırasıyla %22,2 ve % 1,7, $p = 0,009$)

İzlemde 3 hastada kanama gelişmiş olup tamamı NOAK grubundadır. Fakat bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmamaktadır ($p = 0,349$).

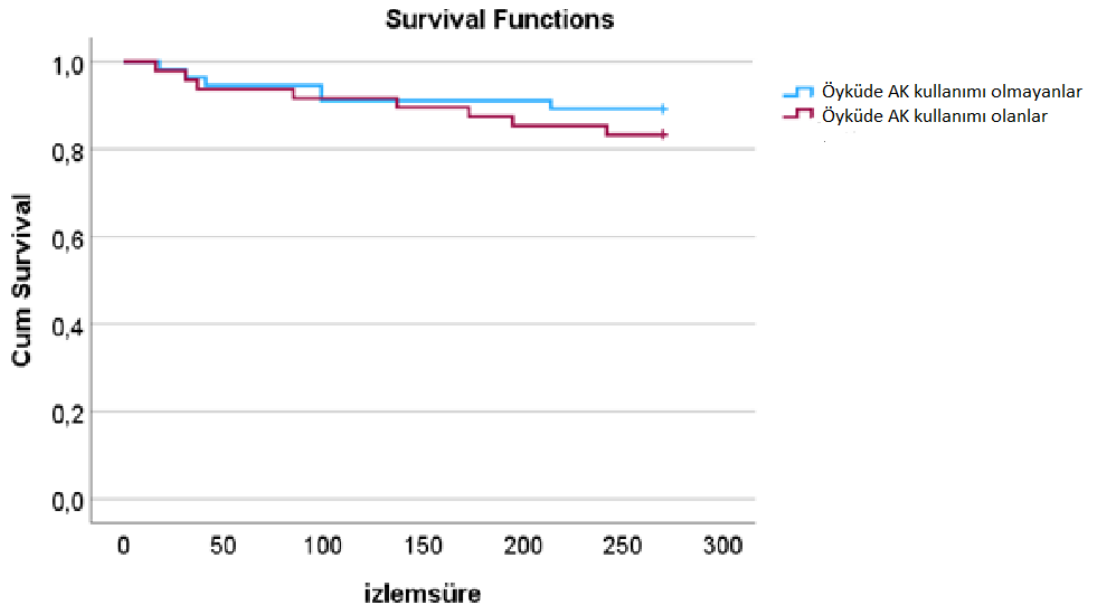
14 ölüm gözlenmiş olup, ikisi (% 8,7) Varfarin, 12'si (% 14,8) NOAK tedavi grubundadır, OAK tedavi gruplarına göre ölüm sıklıkları farklı değildir ($p=0,680$).

İzlemde İİ, SE, kanama geçiren toplam yedi hastanın, beşinde tekrarlayan inme ve SE görülmüş, kanama ise üç hastada gözlenip kanama olan 1 hastada ölüm saptanmıştır. Ölüm hariç inme, SE, kanama sayısı düşük (n=6) olduğu için ölümle birleştirilerek de analizler gerçekleştirilmiştir.

Ölüm sonucu için sağkalım analizinde; tedavi grupları ortalama sağkalım süreleri (Varfarin= 259,3, NOAK= 243,8 gün) arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0,609). Ölüm ve diğer sonuç değişkenleri için tedavi gruplarının ortalama sağkalım süreleri farklı bulunmamıştır (p=0,314).

Ölüm nedenleri incelendiğinde en sık neden enfeksiyonlar (% 42,9) iken onu kardiyak nedenler takip etmektedir (% 28,6). Bir hastada iskemik inme, bir hastada ICH ölüm nedenini oluşturmuştur. Tedavi gruplarının ölüm nedenlerinin dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p = 0,241).

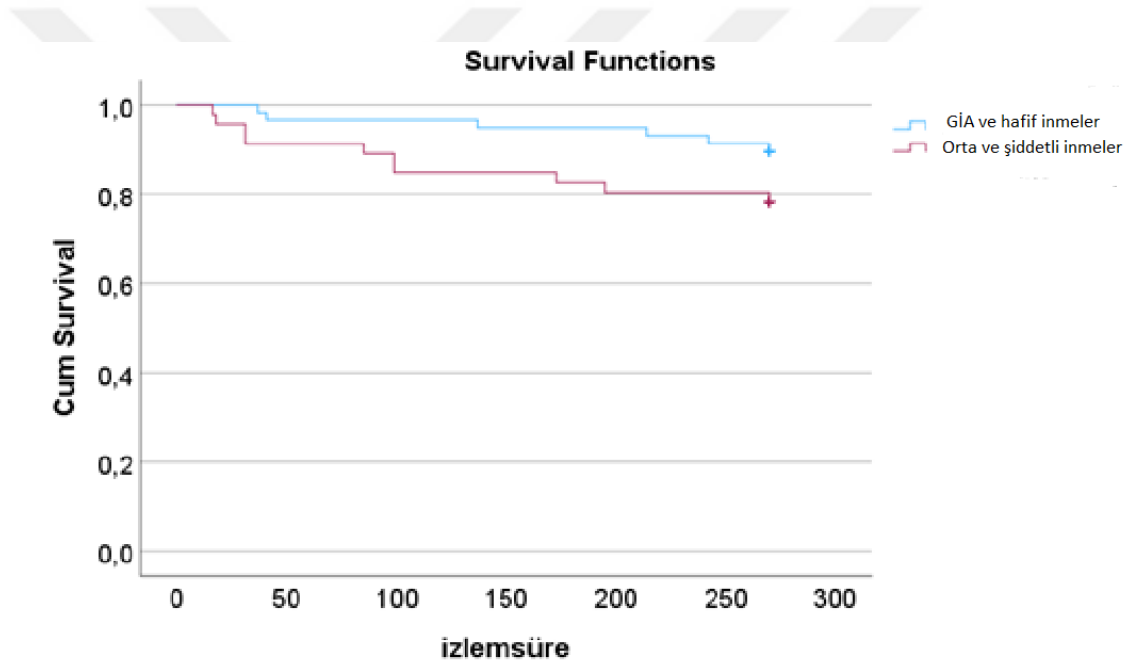
İnme ciddiyetine göre GİA-hafif ve orta-şiddetli inmeler ölüm nedenleri açısından incelenmiştir. Orta-şiddetli inme grubunda dört hasta kardiyak, üç hasta enfeksiyon, bir hasta ICH, bir hasta iskemik inme sonucunda ölmüştür. GİA-hafif şiddet grubunda üç hasta enfeksiyon, iki hasta dahili nedenlerle ölmüştür. İki grup arasında bu dağılımlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,058).



Şekil 8. Önceden OAK kullananlar ile kullanmayanların sağkalım süreleri

Ölüm nedenleri enfektif ve non-enfektif olarak ayrılıp tedavi grupları ve inme ciddiyetine göre yapılan sınıflar kıyaslandığında bu açıdan da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p değerleri tedavi gruplarına [Varfarin/NOAK] ve inme ciddiyetine göre [GİA-hafif/orta-şiddetli] sırasıyla, 0,473, 0,580).

İnme geçirdiği sırada antikoagulan kullanımı olan hastalar ile antikoagulan kullanmayan hastaların iskemik inme, sistemik emboli, kanama ve ölüm sonlanımları açısından karşılaştırılması adına yapılan boylamsal sağkalım analizinde inme nedeniyle acile başvurduğunda antikoagulan kullanan hastalar ile kullanmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Sırasıyla AK kullananlar ve kullanmayanlarda; 244,0, 250,0 gün, $p=0,750$) (Şekil 8).



Şekil 9. İnme şiddetine göre sağkalım süreleri

Hastalar OAK başlangıç gününe göre erken (0-3. gün) ve geç (4-14. gün) antikoagule olanlar olarak ayrılıp ölüm ve diğer sonlanım noktaları (iskemik inme, sistemik emboli, kanama) açısından kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla 0-3. günde başlananlarda % 17, 4-14. günde başlananlarda % 14, $p = 0,674$). Bu iki grup sağkalım analizi ile ölüm ve diğer sonlanımlar açısından değerlendirildiğinde sırasıyla 243,0 ve 250,7 gün bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,191$).

Ölüm ve diğer sonlanım noktaları için OAK başlangıç günleri tek tek analiz edildiğinde sonlanımların dağılımsal olarak herhangi bir gün için kümelenmediği gözlenmiştir. ROC eğrisi ile yapılan hesaplamada eğri altında kalan alan 0,488 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

İnme ciddiyetine göre GİA-hafif inmeler ve orta-şiddetli inmeler olarak gruplandırılıp ölüm ve diğer sonlanım noktaları (iskemik inme, sistemik emboli, kanama) açısından kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Sırasıyla GİA-hafif inmeler için % 10,3, orta-şiddetli inmeler için % 21,7, $p = 0,110$). Bu iki grup boylamsal olarak sağkalım analizi ile incelendiğinde GİA-hafif ve orta-şiddetli inmeler olarak sırasıyla 258,3 ve 233,4 gün bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,096$) (Şekil 9).

BÖLÜM BEŞ

TARTIŞMA

Literatürdeki çalışmalarda nonvalvüler AF ve iskemik inme/GİA hastalık grubunda NOAK tercih edilme oranı % 39,9 ile % 78 arasında bildirilmekte olup bu oran çalışmamızda %77,9'dur. 80 yaşın üzerindeki hasta popülasyonunda NOAK grubu ilaçların Varfarin'den daha sık tercih edildiği saptanmıştır. Bu, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İncelenen özellikler açısından bakıldığında Varfarin/NOAK grupları arasında tercihi belirleyen, istatistiksel olarak anlamlı ek faktör saptanmamıştır.

Bu çalışmada, oral antikoagulan tercihlerinin belirlenmesinde etkili olabilecek parametreler Varfarin ve NOAK gruplarında karşılaştırılmıştır.

NOAK verilen hastaların yaş ortalaması $76,1 \pm 10,3$ yaş, Varfarin verilenlerin yaş ortalaması ise $72,6 \pm 8,0$ yaş bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,136$). Seksen yaşın üzerindeki hastaların % 91,9'unda NOAK tercih edilmiş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,011$). 80 yaş ve üstü popülasyon, diğer kronik hastalıklar, azalan hepatik enzim metabolizması, azalmış GİS emilimi gibi faktörlere bağlı olarak hem etkinlik hem güvenilirlik açısından daha öngörülmezdir. NOAK grubu ilaçlar son yıllardaki çalışmalarda intrakraniyel kanama ve buna bağlı ölümler açısından Varfarine kıyasla daha güvenli görünmektedir. NOAK, büyük infarktı olan ve erken dönemde antikoagüle edilecek hastalarda hemorajik transformasyon açısından en az Varfarin kadar güvenli görünmektedir (161).

NOAK grubu ilaçlar ve Varfarin için tekrarlayan inmelerde uygulanabilecek farklı stratejiler mevcuttur. Hastanın antiagregan veya antikoagulan kullanım öyküsü, daha önceden geçirdiği inmelerin etiolojisi, önceki kan sulandırıcı tedavilerinin kompliyans faktörleri ile değerlendirilmektedir. Daha önceden iskemik inme/GİA öyküsü olan hastalarda NOAK grubu tercihleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (% 13,0, % 19,8, $p=0,668$).

NOAK grubu ilaçların intrakraniyel hemoraji riski açısından Varfarine kıyasla daha güvenli olduğu görüşü doğrultusunda günümüzde kanama öyküsü veya intrakraniyel kanama öyküsü olan kişilerde NOAK grubu ilaçların tercih edilme sıklığı

giderek artmaktadır. Öyküde hemorajik inmesi olan 3 hastaya da NOAK verilmiştir. Yani özgeçmişinde iskemik veya hemorajik inme mevcut olan hastalarda NOAK grubu daha sık tercih edilirken fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Öyküde kanama varlığına göre reçetelenen oral antikoagulan dağılımı farklı bulunmamıştır ($p=0,180$). Ayrıca öyküde hipertansiyon, kalp yetmezliği, kontrolsüz hipertansiyon, diyabet ve hepatik hastalık varlığı NOAK ve Varfarin reçetelenme oranını (ilaç tercihini) etkilememiştir (p değerleri sırası ile; 0,636, 0,843, 0,963, 0,605).

mRS puanı 3 ve üzerinde ise temel aktiviteler için yardım gereklidir ve çalışma grubu hastalarının % 38,5'inde mRs'nin 3 ve üzerinde olduğu saptanmıştır. mRs ve NIHSS açısından tedavi tercihleri arasında fark saptanmamıştır. Bu durum engellilik yükü fazla olan inmelerde NOAK grubu ilaçların da en az Varfarin kadar tercih edildiğini göstermektedir.

Hastaların tedavi özgeçmişlerine göre yaklaşık 1/3'ünde antiagregan, yarısına yakınında antikoagulan kullanımı vardır. Başvuru öncesinde, Varfarin kullanmakta olan 16 hastanın 2'sinin INR kontrolü yaptırmadığı öğrenilmiştir. Bu hastalara taburculuk reçetesinde NOAK reçetelenmiştir. Kalan 14 hastanın da çoğunun acile geliş INR'sinin inefektif olduğu görülmüştür. 4'üne taburculukta INR'yi daha sıkı takip etmek üzere Varfarin reçete edilirken 10'unda NOAK grubu tercih edilmiştir. Daha önceden NOAK grubu ilaç kullanmakta olan 31 hastanın yalnızca 2'sinde taburculukta Varfarin tercih edilmiştir. Gelen heterojen hasta grubunda önceden herhangi bir nedenle antikoagulan kullanmakta olan hastalar söz konusu olduğunda sıkı INR kontrolü, ilaç-ilaç, ilaç-gıda etkileşimleri düşünülerek Varfarin yerine NOAK grubu ilaçların daha sık tercih edildiği görülmektedir.

Sonuç olarak, nonvalvüler AF ve akut iskemik inme mevcut olan hastalarda son yıllarda yapılan diğer çalışmalardakine benzer şekilde bu çalışmada da oral antikoagulan tercihlerinde NOAK grubu ilaçların Varfarin kadar güvenli görülüp tercih edildiği saptanmıştır. Çalışma grubunun yoğunlaştırılması, bu konuda literatüre katkı sağlayacaktır.

Bir dizi çalışma, akut iskemik inme ortamında doğrudan oral antikoagulanların (NOAK'lar) ve Varfarinin etkinliğini karşılaştırmıştır. Xian (162), NOAK'ların Varfarine kıyasla daha düşük ölüm riski ve yeniden başvuru dahil olmak üzere daha iyi uzun vadeli sonuçlarla ilişkili olduğunu bulmuştur. Zeng (163), atriyal fibrilasyon

ve kırılabilirliği olan hastalarda NOAK'ların Varfarinden daha etkili ve güvenilir olduğunu göstererek bu sonucu daha da desteklemiştir. Kailas (164) da NOAK'ların inme ve sistemik emboli riskini azaltmada en az Varfarin kadar etkili olduğunu ve bazı NOAK'ların majör kanama riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, Sardar (165), NOAK'ların iskemik inmeyi önlemede Varfarinden daha etkili olmayabileceğini, ancak intrakraniyal kanama riskinin daha düşük olduğunu öne sürmüştür. Genel olarak, kanıtlar NOAK'ların akut iskemik inme ortamında Varfarinden daha etkili olmasa da Varfarin kadar etkili olduğunu göstermektedir.

OAK başladıktan sonra gelişecek hemorajik transformasyon açısından en yüksek riskler; enfarkt boyutu ve yerleşimi, rekanalizasyon tedavilerinin uygulanmış olup olmaması (medikal veya prosedürel) ile takipte tansiyonun yüksek seyretmesidir (166,167). Çalışmamızda ortalama NIHSS 5 olup benzer dizaynda yapılan diğer çalışmalar ile uyum içindedir. İntrakraniyel kanama görülme ihtimali, hasta grubunun hafif inme ağırlıklı olmasından ötürü tedavi grupları arasında veya erken antikoagülasyon yapılan hasta grubunda kanama veya kanamaya bağlı olan ölümler önceki çalışmalara benzer şekilde sayıca düşüktür (168).

Bu çalışmada, erken (0-3 gün) ve geç antikoagülasyon (4-14 gün) grupları arasında tekrarlayan iskemik inme, sistemik emboli ve intrakraniyel kanama açısından istatistiksel fark saptanmamıştır.

Dört NOAK'ın randomize kontrollü çalışmalarının (RKÇ) her biri hem NOAK kullanıcıları hem de Varfarin kullanıcıları arasında tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının % 3,5-4,9/yıl olduğunu ve ölümlerin çoğunun kardiyovasküler bir nedenden ileri geldiğini göstermektedir (% 62,6-72,8) (161,167). SAMURAI NVAF çalışmasında (169) NOAK grubunda ölüm oranı % 3,3/yıl, Varfarin grubunda ise % 15,4/yıl olup ölümlerin çoğunu enfeksiyon gibi kardiyovasküler olmayan hastalıklar oluşturmuştur. Kuzey Dublin Nüfus İnme Çalışmasında (ortalama yaş, 76,5 yıl; medyan CHADS2 skoru, 4) ölüm nedenleri belirlenmemiş olmasına rağmen AF ile ilişkili inme için oldukça düşük bir uzun süreli sağkalım oranı (% 39/5 yıl) ortaya koyulmuştur (170). RKÇ'lerle karşılaştırıldığında çalışmamızda en sık ölüm nedeni olarak enfeksiyonların sorumlu olduğu gözlemlenmiştir. Hastalarımızın ileri yaş ve yüksek risk skorları da ölüm oranını olumsuz etkilemiş olabilir. Benzer şekilde,

mevcut hastalar daha bağımlı, daha kırılgan, daha disfajik ve bilişsel olarak daha bozuktur (169).

İnme ciddiyeti (GİA-hafif/orta-şiddetli) ve OAK başlangıç gününe (0-3/4-14) göre sağkalım analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) (171), inme sonrası 1.644 AF hastasını içeren tamamlanmış akut inme çalışma verilerinin iş birliğine dayalı bir kayıttır, ancak çalışma süresi boyunca NOAK'lar henüz piyasaya sürülmemiştir. Akut İskemik İnme ve Atrial Fibrilasyonlu Hastalarda Erken Nüks ve Serebral Kanama (RAF) çalışması (167), 93'ü (% 12,1) NOAK alan 1.029 hastayı kapsayan çok merkezli prospektif bir gözlemsel çalışmadır (172). Bu çalışmaların her biri, iskemik inme sonrası 90 günlük iskemik ve hemorajik olay risklerini bildirmiştir. İskemik İnme Hastalarında Yeni Oral Antikoagulanlar (NOACISP) (173,174), 155'i (% 76,0) NOAK kullanıcısı olmak üzere 204 AF hastasında inmeden sonraki üç ila altı ay arasındaki olayları bildiren tek merkezli prospektif bir kayıttır (174). Bizim çalışmamız sırasında NOAK grubu ilaçlar aktif olarak kullanımdadır. Hasta izlem süresi daha uzundur. VISTA ve RAF çalışmalarında OAK uygulanan hastalar arasında iskemik inme (VISTA'da % 8,2/90 güne karşılık % 14,5/90 gün) ve iskemik inme/TİA ve sistemik emboli (RAF'ta % 6,4/90 güne karşılık % 10,6/90 gün) OAK kullanılmayanlara kıyasla daha az yaygındır (167,171,172). Bizim çalışmamız, daha yüksek oranda NOAK kullanan hastaları içermiş ve OAK kullanan hastalar arasında benzer şekilde daha düşük tekrarlayan iskemik inme/TİA riskleri göstermiştir (165,174) ve ayrıca çalışmamız NOACISP'den daha ciddi nörolojik defisiti olan hastaları içermiştir (sırasıyla medyan NIHSS 5'e karşı 4).

Seiffge ve ark.'nın (175) çalışmasında yakın zamanda İİ/GİA geçirmiş ve NVAF mevcut olan ve OAK başlanmış 7 prospektif kohort çalışmasının meta-analizidir. Hastalar başlangıçtaki OAK kullanımına göre ikiye (önceden OAK kullananlar=OAK_{önceden} ve OAK kullanmayanlar=OAK_{naif}), önceden OAK kullanmakta olanlar ise inme sonrasındaki OAK değişimlerine göre ikiye ayrılmış (OAK değiştirilen=OAK_{değişim} ve mevcut OAK ile devam edilen=OAK_{aynı}) ve hastalar en az üç ay takip edilmiştir. İnme sonrasında NOAK grubunda olanlarda rekürren inme riski daha düşük çıkmıştır (İstatistiksel olarak anlamlı). OAK_{önceden} grubunda olan

hastalardan OAK değişimi yapılmış olanların (önceden NOAK iken inme sonrasında VKA veya tersi durum) tekrarlayan inme ve intrakraniyel kanama açısından riskleri OAK_{aynı} grubu ile benzerdir. OAK_{önceden} grubu tekrarlayan inme açısından OAK_{naif} grubuna göre daha yüksek riskli çıkmıştır (istatistiksel olarak anlamlı). Bu durumun nedeni olarak önceden OAK endikasyonu olması durumunun kardiyoembolik yük açısından daha yüksek riskli bulunduğunu gösterdiği düşünölmektedir. Bizim alışmamızdaki OAK_{önceden} ile OAK_{naif} gruplarının tekrarlayan iskemik inme, SE oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

NOAK'ların RKÇ'da, öyköde intrakraniyel kanama mevcut olan hastalar dışlanmıştır. Öyküsünde ICH ve/veya iskemik inme olan ve NVAF de mevcut olup bu nedenle OAK kullanmakta olan hastaların incelendiği meta-analizde (166) NOAK kullananlarda inme, ICH ve ölüm açısından daha düşük risk saptanırken (166), bizim çalışmamızda tedavi grupları arasında iskemik inme ve sistemik emboli kompozit sonlanımları açısından NOAK grubu Varfarine göre üstün çıkmıştır (Fark istatistiksel olarak anlamlı idi). Kalan sonlanım noktaları açısından istatistiksel önem arz eden fark gözlenmemiştir

Son 3 ay içerisinde İİ/GİA öyküsü olan ve NVAF de mevcut olup OAK başlanmış hastaların alındığı 7 prospektif kohort çalışmanın meta-analizinde, ortalama beşinci günde başlanan NOAK tedavi grubunun bütün alt gruplar için (>80 yaş, rekanalizasyon tedavisi uygulanmış olanlar, NIHSS<5/>14 olanlarda) tüm sonlanımlar açısından Varfarinden daha iyi olduğu saptanmıştır (161).

Yaghi ve ark.'nın (176) alışmasında, İİ akut döneminde olan NVAF hastaları OAK başlangıç günlerine göre üçe ayrılmıştır. 90 günlük izlem yapılmış olup ilk yedi gün OAK başlananlarda hemorajik komplikasyonlar sayısal olarak daha fazla görölmüştü. RAF çalışmasında rekürren iskemik olay prediktörleri olarak yaş, sol atriyal genişleme ve enfarkt boyutu gösterilmiştir (167). Bu özelliklerin hemorajik komplikasyonlarla doğrudan bağlantısı yoktur. Yani bu veriler ışığında, İİ sonrasında akut dönemde yaşanılan komplikasyonlar ve tedavi stratejisi belirlenirken hasta bazında değerlendirme yapılıp iskemik komplikasyonlar açısından yüksek risklilere ilk yedi günde OAK başlanması mantıklı görünmekteyken hemorajik riski yüksek olanlara (veya iskemi risk faktörleri olmayanlarda) ilk yedi gün başlamamak daha doğrudur. Bizim alışmamızda, sol atriyal çap, enfarkt boyutu gibi iskemi

öngördürücülerinin araştırılmamış olmasından dolayı kanama veya iskemi açısından yüksek riskli gruplar ayrılmamıştır. Fakat ilk yedi günde OAK başlananlar, daha sonra OAK tedavi başlananlar ile sonlanım noktaları açısından benzer saptanmıştır.

AF ve akut iskemik inme varlığında OAK başlanmış hastaların izlendiği RAF çalışmasında (167), sessiz hemorajik transformasyonları atlamamak adına hastalara 48-72. saatte kontrol nörogörüntüleme yapılmıştır. Hastalar OAK başlangıç gününe göre gruplandırılıp (0-3, 4-13, 14. gün olmak üzere) 90. günde tekrarlayan iskemik inme ve intra/ekstrakraniyel kanamalar açısından kontrol edilmişlerdir. 4-13 gün grubu kompozit sonlanım açısından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptanmıştır. Hem kanama hem iskemi ilişkili komplikasyonlar için en önemli belirteç enfarkt boyutu olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda OAK başlangıç günlerine göre yapılan analizde sonlanım noktaları açısından herhangi bir gün için kümelenme olmamıştır. Bunun nedeni olarak kanama ve emboli açısından yüksek riskli hastaların, tedavi belirleyiciler tarafından uygun şekilde tespit edilip bu hastalara OAK başlarken doğru stratejiler izlendiği anlamı taşımakta olduğu düşünülmüştür.

RAF-NOAK çalışmasında (172) OAK tercihleri RAF çalışmasına göre değişmiştir. Birinci OAK tercihi NOAK grubu olmuştur. Hastalar OAK başlangıç günlerine göre kompozit sonlanım açısından değerlendirilmiş ve 3-14 günde başlanan grup en az riskli bulunmuştur. 0-2 günde başlanan grup en yüksek riskli olarak saptanmıştır. Tekrarlayan iskemik inme/SE % 2,8, semptomatik ICH/majör ekstrakraniyel kanama % 2,4 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, kontrol görüntüleme yapılmadığından sessiz hemorajik transformasyonlar saptanmamıştır. Ayrıca 14 günden uzun sürede OAK başlanmış hastalar alınmamıştır. Bu nedenle OAK başlangıç günleri gruplandırılırken erken (0-4 gün) ve geç antikoagülasyon (5-14 gün) olarak gruplandırılmıştır. İzlemde tekrarlayan İİ, SE, kanama ve ölüm ile bunların kompozit sonuçları açısından bu iki tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Araştırmanın Sınırlılıkları

- Hasta alım ve takiplerin COVID-19 pandemisine ve pandeminin etkilerine yakın bir zamana denk gelmiş olması nedeniyle hastane başvuru sayısı beklenenden düşük olmuştur.

- Varfarin kullanmakta olan hastaların INR açısından etkin aralıkta olup olmadığının takip edilmesi ilaç güvenilirlikleri açısından daha kapsamlı bir takip anlamı taşıyacaktır.
- Kontrol vizitlerinde hasta beyanı esas alınmıştır.



BÖLÜM ALTI

SONUÇ VE ÖNERİLER

NVAF varlığında, iskemik inmenin akut döneminde olup OAK başlanmış olan hastaların gerçek yaşam koşullarında alınıp takip edildiği çalışmamız bu özelliği ile Türkiye’deki büyük inme hastanelerinde yapılan oral antikoagulan tercihleri ile bu tercihlerin izlemdeki sonuçlarını göstermeyi amaçlamıştır. Önceden kullanılan kan sulandırıcılar ve inmeden hemen önceki dönemdeki tedavi rejimi değişikliği (eğer varsa), demans varlığı, kontrolsüz HT varlığı, inme ciddiyeti, kanama ve emboli risk skorları, takipte ölüm nedenleri, tedavi değişiklikleri ve nedenleri ile temel laboratuvar değerleri kayıtlanmıştır.

Çalışmanın yapıldığı zaman aralığında NOAK grubu ilaçların kanıt düzeyinin Varfarin ile beraber 1A olması, benzer nitelikteki daha önceki çalışmalarda NOAK tercihi açısından daha kısıtlı gerçek yaşam verisi varken son yıllarda destekleyici çalışmalar ve meta-analizlerin artmasına bağlı olarak NOAK grubu ilaçlara duyulan güvensizlik azalmıştır.

Çalışmamızda 80 yaşın üzerindeki hasta popülasyonunda NOAK grubu ilaçların Varfarin’den daha sık tercih edildiği saptanmıştır. Bu, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İncelenen kalan özellikler açısından bakıldığında Varfarin/NOAK grupları arasında tercihi belirleyen, istatistiksel olarak anlamlı ek faktör saptanmamıştır.

Tedavi grupları arasında tekrarlayan iskemik inme ve sistemik emboli için toplam sonuçları değerlendirildiğinde NOAK grubu Varfarine göre üstün çıkmıştır. İntrakraniyel kanama, majör kanama ve ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Benzer dizayn ile yapılacak gelecek çalışmalara öneriler:

- Çalışma grubunu genişletmek,
- Takip süresini uzatmak.

KAYNAKLAR

1. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, Asplund K. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014; 45(9): 2599–2605. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006070.
2. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatrri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE ve ark. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2)(Suppl): e601S–e636S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278065/>.
3. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic to Translation Science*. 2019; 4(5): 640–654. doi:10.1016/j.jacbts.2019.05.005.PMC6872845.
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: A major contributor to stroke in the elderly. *Archives of Internal Medicine*. 1987; 147: 1561–1564. doi:10.1001/archinte.1987.00370090041008.
5. Rocha S, Pires A, Gomes J, Rocha J, Sousa F, Pinho J ve ark. 2011. Article intravenous thrombolysis is more effective in ischemic cardioembolic strokes than in non-cardioembolic? *Arq Neuropsiquiatr*. 2011; 69(6): 905–909. <https://www.scielo.br/j/anp/a/R3Yj4Q4JSZNTrd7NTmMv5Vf/?lang=en#>.
6. Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Ribo M, Rubiera M, Alvarez-Sabín J. 2004. Differential pattern of tissue plasminogen activator–induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke Journal of Heart Association*. 2004; 35, 486–490. <https://sci-hub.se/10.1161/01.STR.0000110219.67054.BF>.
7. Hsia AW, Sachdev HS, Tomlinson J, Hamilton SA, Tong DC. Efficacy of IV tissue plasminogen activator in acute stroke. Does stroke subtype really matter? *Neurology*. 2003; 61: 71–75. <https://sci-hub.se/10.1212/01.wnl.0000071228.56362.36>.
8. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke. *Stroke*. 2007; 38: 423–430. <https://sci-hub.se/10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f>.
9. Era of the NOACs. In: *Nature Milestones/Anticoagulants*, Ed: Huynh K., Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, 2017. www.nature.com/articles/nrcardio.2017.180.pdf?proof=t.
10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A ve ark. Dabigatran versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361(12): 1139–1151. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0905561>.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M ve ark. Apixaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365(11): 981–992. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1107039>.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W ve ark. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of*

Medicine. 2011; 365(10): 883–891. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1009638>.

13. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus Warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 369(22): 2093–2104. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1310907>.

14. Jorgensen L, Torvik A. Ischemic cerebrovascular disease in an autopsy series. Part 2. Prevalence, location, pathogenesis, and clinical course of cerebral infarcts. *Journal of Neurological Sciences*. 1969; 9: 285–320. doi: 10.1016/0022-510x(69)90078-1.

15. Hacke W. The dilemma of reinstituting anticoagulation for patients with cardioembolic sources and intracranial hemorrhage: how wide is the strait between Skylla and Karybdis? *Archives of Neurology*. 2000; 57: 1682–1684. doi:10.1001/archneur.57.12.1682.

16. Rabinstein AA, Gupta A. Restarting anticoagulation after intracranial hemorrhage: a risky decision with no recipe. *Neurology*. 2014; 82: 1016–1017. doi:10.1212/WNL.0000000000000256.

17. Steiner T. Resumption of oral anticoagulation after warfarin-associated intracerebral hemorrhage: yes. *Stroke*. 2011; 42: 3661–3662. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.621797.

18. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA. Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010). GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Global Health*. 2013; 1(5): e259–81. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5.

19. Díaz Guzmán J. Cardioembolic stroke: epidemiology. *Neurologia*. 2012; Suppl 1: 4–9. doi: 10.1016/S0213-4853(12)70002-6.

20. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurology*. 2003; 2(3): 177–88. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00324-7

21. Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Current Cardiology Review*. 2010; 6(3): 150-61. doi:10.2174/157340310791658730.

22. Caplan LR. Brain embolism. In: Caplan LR, Hurst JW, Chimowitz MI, editors. *Clinical Neurocardiology*. New York: Marcel Dekker; 1999. pp. 35–185.

23. Leary MC, Caplan LR. Cerebrovascular disease and neurologic manifestations of heart disease. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King 3rd, et al., editors. *Hurst's the Heart*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2007.

24. Cardiogenic brain embolism: The second report of the cerebral embolism task force. *Archives of Neurology*. 1989; 46: 727–43. PMID: 2662950.

25. Fuster V, Halperin JL. Left ventricular thrombi and cerebral embolism. *The New England Journal of Medicine*. 1989; 320: 392–4. doi: 10.1056/NEJM198902093200610.

26. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K ve ark. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association Council on Stroke: Co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006; 37: 577–617. doi: 10.1161/01.STR.0000199147.30016.74
27. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, Lie KI, Durrer D. Long-term follow-up of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: A two-dimensional echocardiographic study in 96 patients. *Chest*. 1984; 86: 532–6. doi: 10.1378/chest.86.4.532.
28. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: The Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*. 1994; 44: 626–34. doi: 10.1212/wnl.44.4.626.
29. Akdemir I, Dagdelen S, Yuce M, Davutoglu V, Akcay M, Akdemir N ve ark. Silent brain infarction in patients with rheumatic mitral stenosis. *Japanese Heart Journal*. 2002; 43: 137–44. doi: 10.1536/jhj.43.137.
30. Carter AB. Prognosis of cerebral embolism. *Lancet*. 1965; 2: 514–9. doi: 10.1016/s0140-6736(65)91473-x.
31. Wood P. Diseases of the heart and circulation. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1956.
32. Levine HJ. Which atrial fibrillation patients should be on chronic anticoagulation? *Journal of Cardiovascular Medicine*. 1981; 6: 483–7.
33. Friedberg CK. Diseases of the Heart. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1966.
34. Barnett HJ, Boughner DR, Taylor DW, Cooper PE, Kostuk WJ, Nichol PM. Further evidence relating mitral valve prolapse to cerebral ischemic events. *The New England Journal of Medicine*. 1980; 302: 139–44. doi: 10.1056/NEJM198001173020303.
35. Sandok BA, Giuliani ER. Cerebral ischemic events in patients with mitral valve prolapse. *Stroke*. 1982; 13: 448–50. doi: 10.1161/01.str.13.4.448.
36. Lauzier S, Barnett HJ. Cerebral ischemia with mitral valve prolapse and mitral annulus calcification. In: Furlan AJ, editor. *The Heart and Stroke*. London: Springer-Verlag; 1987. pp. 63–100.
37. deBono DP, Warlow CP. Mitral-annulus calcification and cerebral or retinal ischemia. *Lancet*. 1979; 2: 383–5. doi: 10.1016/s0140-6736(79)90402-1.
38. Salem DN, Hartnett Daudelin D, Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH, Riff J. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest*. 2001; 119: 207S–19S. doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.207s.
39. Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, McNamara PM, Anderson SJ, Kannel WB ve ark. Prevalence of submitral (annular) calcium and its correlations in a general population-based sample (the Framingham study). *The American Journal of Cardiology*. 1983; 51: 1375–8. doi: 10.1016/0002-9149(83)90315-6.

40. Lechat PH, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M ve ark. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *The New England Journal of Medicine*. 1988; 318: 1148–52. doi: 10.1056/NEJM198805053181802.
41. Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, Mohr JP, Homma S. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Annals of Internal Medicine*. 1992; 117: 461–5. doi: 10.7326/0003-4819-117-6-461.
42. Petty GW, Khanderia BK, Chu CP, Sicks JD, Whisnant JP. Patent foramen ovale in patients with cerebral infarction: A transesophageal echocardiographic study. *Archives of Neurology*. 1997; 54: 819–22. doi: 10.1001/archneur.1997.00550190013008.
43. Webster MW, Chancellor AM, Smith HJ, Swift DL, Sharpe DN, Bass NM ve ark. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet*. 1988; 2: 11–2. doi: 10.1016/s0140-6736(88)92944-3.
44. Galve E, Candell-Riera J, Pigrau C, Permanyer-Miralda G, Garcia-Del-Castillo H, Soler-Soler J. Prevalence, morphology, types and evaluation of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*. 1988; 319: 817–23. doi: 10.1056/NEJM198809293191302.
45. Barbut D, Borer JS, Wallerson D, Ameisen O, Lockshin M. Anticardiolipin antibody and stroke: Possible relation of valvular heart disease and embolic events. *Cardiology*. 1991; 79: 99–109. doi: 10.1159/000174866.
46. Nighoghossian N, Derex L, Loire R, Perinetti M, Honnorat J, Riche G ve ark. Giant Lambl excrescences: An unusual source of cerebral embolism. *Archives of Neurology*. 1997; 54(1): 41–4. doi: 10.1001/archneur.1997.00550130027011.
47. Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurology*. 1991; 41: 1015–20. doi: 10.1212/wnl.41.7.1015.
48. Pillai AA, Tadi P, Kanmanthareddy A. Cardioembolic Stroke. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536990/>
49. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H., Cigarroa JE, Cleveland JC ve ark. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130: e199–e267. doi: 10.1161/CIR.0000000000000041.
50. Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Chest*. 2014; 146: 1187–1195. doi: 10.1378/chest.14-0003.
51. Gialdini G, Nearing K, Bhavé PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS ve ark. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*. 2014; 312: 616–622. doi: 10.1001/jama.2014.9143.
52. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, Schnabel RB, Walkey AJ, Magnani JW ve ark. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the

- Framingham Heart Study. *Circulation*. 2015; 131: 1648–1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014058.
53. Levine SA, Harvey EA. A study of uninfected mural thrombi of the heart. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1930; 180: 365–371.
54. Larsen BS, Kumarathurai P, Falkenberg J, Nielsen OW, Sajadieh A. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation. *Journal of American College of Cardiology*. 2015; 66: 232–241. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.018.
55. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C ve ark. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014; 129: 2094–2099. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825.
56. Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS, Stein PK ve ark. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2013; 159: 721–728. doi: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00004.
57. Engström G, Hedblad B, Juul-Möller S, Tydén P, Janzon L. Cardiac arrhythmias and stroke: increased risk in men with high frequency of atrial ectopic beats. *Stroke*. 2000; 31: 2925–2929. doi: 10.1161/01.str.31.12.2925.
58. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Køber L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*. 2010; 121: 1904–1911. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874982.
59. Orejarena LA, Vidaillet H, DeStefano F, Nordstrom DL, Vierkant RA, Smith PN ve ark. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *Journal of American College of Cardiology*. 1998; 31: 150–157. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00422-1.
60. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circulation Research*. 2014; 114: 1453–1468. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
61. Elkind MS. Inflammatory mechanisms of stroke. *Stroke*. 2010; 41: S3–S8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.594945.
62. Blackshear JL, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Labovitz A, Asinger RW ve ark. Aortic plaque in atrial fibrillation: prevalence, predictors, and thromboembolic implications. *Stroke*. 1999; 30: 834–840.
63. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III. *Journal of American College of Cardiology*. 1998; 31: 1622–1626. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00146-6.
64. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O’Leary DH, Price TR. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996; 27: 1479–1486. doi: 10.1161/01.str.27.9.1479.

65. Lodder J, Bamford JM, Sandercock PA, Jones LN, Warlow CP. Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke*. 1990; 21: 375–381. doi: 10.1161/01.str.21.3.375.
66. Boiten J, Lodder J. Lacunar infarcts. Pathogenesis and validity of the clinical syndromes. *Stroke*. 1991; 22: 1374–1378. doi: 10.1161/01.str.22.11.1374.
67. Cai H, Li Z, Goette A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K ve ark. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation*. 2002; 106: 2854–2858. doi: 10.1161/01.cir.0000039327.11661.16.
68. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997; 96: 1180–1184. doi: 10.1161/01.cir.96.4.1180.
69. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR ve ark. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 104: 174–180. doi: 10.1161/01.cir.104.2.174.
70. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 89: 724–730. doi: 10.1161/01.cir.89.2.724.
71. Warraich HJ, Gandhavadi M, Manning WJ. Mechanical discordance of the left atrium and appendage: a novel mechanism of stroke in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke*. 2014; 45: 1481–1484. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004800.
72. Alpert MA, Munuswamy K. Electrocardiographic diagnosis of left atrial enlargement. *Archives of Internal Medicine*. 1989; 149: 1161–1165. doi:10.1001/archinte.1989.00390050119024.
73. Goyal SB, Spodick DH. Electromechanical dysfunction of the left atrium associated with interatrial block. *American Heart Journal*. 2001; 142: 823–827. doi: 10.1067/mhj.2001.118110.
74. Scott CC, Leier CV, Kilman JW, Vasko JS, Unverferth DV. The effect of left atrial histology and dimension on P wave morphology. *Journal of Electrocardiology*. 1983; 16: 363–366. doi: 10.1016/s0022-0736(83)80086-7.
75. Kamel H, Soliman EZ, Heckbert SR, Kronmal RA, Longstreth WT, Nazarian S ve ark. P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2014; 45: 2786–2788. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006364.
76. Kamel H, Hunter M, Moon YP, Yaghi S, Cheung K, Di Tullio MR ve ark. Electrocardiographic left atrial abnormality and risk of stroke: Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2015; 46: 3208–3212. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009989.
77. Kamel H, O’Neal WT, Okin PM, Loehr LR, Alonso A, Soliman EZ ve ark. Electrocardiographic left atrial abnormality and stroke subtype in the atherosclerosis risk in communities study. *Annals of Neurology*. 2015; 78: 670–678. doi: 10.1002/ana.24482.
78. Karas MG, Devereux RB, Wiebers DO, Whisnant JP, Best LG, Lee ET ve ark. Incremental value of biochemical and echocardiographic measures in prediction of

ischemic stroke: the Strong Heart Study. *Stroke*. 2012; 43: 720–726. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.631168.

79. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR ve ark. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clinic Proceedings*. 2004; 79: 1008–1014. doi: 10.4065/79.8.1008.

80. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke*. 1999; 30: 2019–2024.

81. Benjamin EJ, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995; 92: 835–841.

82. Cioffi G, Cramariuc D, Dalsgaard M, Davidsen ES, Egstrup K, Rossebø AB ve ark. Left atrial systolic force and outcome in asymptomatic mild to moderate aortic stenosis. *Echocardiography*. 2012; 29: 1038–1044. doi: 10.1111/j.1540-8175.2012.01744.x.

83. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR ve ark. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2015; 46: 1488–1493. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008711.

84. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke*. 2016; 47: 895–900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.

85. Turakhia MP, Ziegler PD, Schmitt SK, Chang Y, Fan J, Than CT ve ark. Atrial fibrillation burden and short-term risk of stroke: case-crossover analysis of continuously recorded heart rhythm from cardiac electronic implanted devices. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015; 8: 1040–1047. doi: 10.1161/CIRCEP.114.003057.

86. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C ve ark. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009; 2: 474–480. doi: 10.1161/CIRCEP.109.849638.

87. Al-Khatib SM, Thomas L, Wallentin L, Lopes RD, Gersh B, Garcia D ve ark. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2464–2471. doi: 10.1093/eurheartj/eh135.

88. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, Healey JS, Hart RG, Alings M ve ark. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *European Heart Journal*. 2015; 36:281–27a. doi: 10.1093/eurheartj/ehu307.

89. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A ve ark. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2012; 366: 120–129. doi: 10.1056/NEJMoa1105575.

90. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL ve ark. Atrial fibrillation and the risk of ischemic stroke: does it still matter in patients with a CHA2DS2-VASc

score of 0 or 1? *Stroke*. 2012; 43: 2551–2555. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.667865.

91. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA ve ark. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2014; 370: 2478–2486. doi: 10.1056/NEJMoa1313600.

92. Arboix A, Oliveres M, Massons J, Pujades R, Garcia-Eroles L. Early differentiation of cardioembolic from atherothrombotic cerebral infarction: a multivariate analysis. *European Journal of Neurology*. 1999; 6: 677–683. doi: 10.1046/j.1468-1331.1999.660677.

93. Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Thron A, Lambertz H, Minale C. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarctions. *Annals of Neurology*. 1989; 26: 759–765. doi: 10.1002/ana.410260612.

94. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL ve ark. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993; 24: 35–41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35.

95. Jickling GC, Stamova B, Ander BP, Zhan X, Liu D, Sison SM ve ark. Prediction of cardioembolic, arterial, and lacunar causes of cryptogenic stroke by gene expression and infarct location. *Stroke*. 2012; 43(8): 2036–41. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.648725.

96. Fisher CM, Adams RD. Observations on brain embolism. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1951; 10: 92–4.

97. Caplan LR. *Stroke: A clinical approach*. 3rd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000.

98. Fisher CM, Adams RD. Observations on brain embolism with special reference to hemorrhagic infarction. In: Furlan AJ, editor. *The Heart and Stroke*. London: Springer-Verlag; 1987. pp. 17–36.

99. Gacs G, Fox AJ, Barnett HJ, Vinuela F. CT visualization of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke*. 1983; 14(5): 756–62. doi: 10.1161/01.str.14.5.756.

100. Tomsick T, Brott T, Barsan W, Broderick J, Haley EC, Spilker J. Thrombus localization with emergency cerebral CT. *American Journal of Neuroradiology*. 1992; 13(1): 257–63. PMID: 1595455; PMCID: PMC8331734.

101. Ringelstein EB, Koschorke S, Holling A, Thron A, Lambertz H, Minale C. Computed tomographic patterns of proven embolic brain infarcts. *Annals of Neurology*. 1989; 26: 759–65. doi: 10.1002/ana.410260612.

102. Bladin PF, Berkovic SF. Striatocapsular infarction. *Neurology*. 1984; 34: 1423–30. doi: 10.1212/wnl.34.11.1423.

103. Bergeron GA, Shah PM. Echocardiography unwarranted in patients with cerebral ischemic events. *The New England Journal of Medicine*. 1981; 304: 489. doi: 10.1056/NEJM198102193040818.

104. Greenland P, Knopman DS, Mikell FL, Asinger RW, Anderson DC, Good DC. Echocardiography in diagnostic assessment of stroke. *Annals of Internal Medicine*. 1981; 95: 51–3. doi: 10.7326/0003-4819-95-1-51.
105. Donaldson RM, Emmanuel RW, Earl CJ. The role of two-dimensional echocardiography in the detection of potentially embolic intracardiac masses in patients with cerebral ischemia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1981; 44: 803–9. doi: 10.1136/jnnp.44.9.803.
106. Tegeler CH, Downes TR. Cardiac imaging in stroke. *Stroke*. 1991; 22: 1206–11.
107. Pop G, Sutherland GR, Koudstaal PJ, Sit TW, de Jong G, Roelandt JR. Transesophageal echocardiography in the detection of intracardiac embolic sources in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 1990; 21(4): 560–5. doi: 10.1161/01.str.21.4.560.
108. Zenker G, Ecbel R, Kramer G, Mohr-Kahaly S, Drexler M, Harnoncourt K ve ark. Transesophageal echocardiography in young patients with cerebral ischemic events. *Stroke*. 1988; 19: 345–8.
109. Cohen A, Chauvel C. Transesophageal echocardiography in the management of transient ischemic attack and ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 1996; 6: 15–25.
110. Kase CS, White R, Vinson TL, Eichelberger RP. Shotgun pellet embolus to the middle cerebral artery. *Neurology*. 1981;31: 458–61. doi: 10.1212/wnl.31.4.458
111. DeWitt LD, Pessin MS, Pandian NG, Paulker SG, Sonnenberg FA, Caplan LR. Benign disappearance of ventricular thrombus after embolic stroke: A case report. *Stroke*. 1988; 19(3): 393–6. doi: 10.1161/01.str.19.3.393.
112. Hur J, Choi BW. Cardiac CT imaging for ischemic stroke: Current and evolving clinical applications. *Fadiology*. 2017; 283(1): 14-28. doi: 10.1148/radiol.2016152043.
113. Markus HS, Droste DW, Brown MM. Detection of symptomatic cerebral embolic signals with Doppler ultrasound. *Lancet*. 1994; 343: 1011–2. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90129-5.
114. Markus HS, Harrison MJ. Microembolic signal detection using ultrasound. *Stroke*. 1995; 26(9): 1517–9. doi: 10.1161/01.str.26.9.1517.
115. Tong DC, Bolger A, Albers GW. Incidence of transcranial Doppler-detected cerebral microemboli in patients referred for echocardiography. *Stroke*. 1994; 25(11): 2138–41. doi: 10.1161/01.str.25.11.2138.
116. Barbut D, Hinton RB, Szatrowski TP, Hartman GS, Bruefach M, Williams-Russo P ve ark. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke*. 1994; 25: 2398–402. doi: 10.1161/01.str.25.12.2398.
117. Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T, Schmid C, Mackay TG, Scheld HH ve ark. Clinical relevance of intracranial microembolic signals in patients with left ventricular assist devices: A prospective study. *Stroke*. 1996; 27: 891–6. doi: 10.1161/01.str.27.5.891.

118. Spence JD. Cardioembolic stroke: everything has changed. *Stroke and Vascular Neurology*. 2018; 3(2): 76-83. doi: 10.1136/svn-2018-000143.
119. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E ve ark. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014; 384: 1929–1935. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
120. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM ve ark. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*. 2012; 307: 2600–2608. doi: 10.1001/jama.2012.6756.
121. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC ve ark. American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016; 47(2): 581–641. doi: 10.1161/STR.0000000000000086.
122. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M ve ark. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUTY Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 49: 1362–1368. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.027.
123. Kamel H, Johnston SC, Kirkham JC, Turner CG, Kizer JR, Devereux RB ve ark. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction. *Circulation*. 2012; 126: 207–212. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.094326.
124. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM ve ark. HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387: 1723–1731. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
125. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;3; CD006186. doi: 10.1002/14651858.CD006186.pub2.
126. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD ve ark. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383: 955–962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0
127. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S ve ark. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364: 806–817. doi: 10.1056/NEJMoa1007432.

128. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA ve ark. Idarucizumab for dabigatran reversal. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 511–520. doi: 10.1056/NEJMoa1502000.
129. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL ve ark. Andexanet Alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 2413–2424. doi: 10.1056/NEJMoa1510991.
130. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*. 2011; 123: 2562–2570. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985655.
131. Kamel H, Easton JD, Johnston SC, Kim AS. Cost-effectiveness of apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neurology*. 2012; 79: 1428–1434. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826d5fe8.
132. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995; 25: 452–459. doi: 10.1016/0735-1097(94)00396-8.
133. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M ve ark. PROTECT AF Investigators. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2009; 374: 534–542. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X.
134. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P ve ark. PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312: 1988–1998. doi: 10.1001/jama.2014.15192.
135. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH ve ark. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2012; 33: 2719–2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253.
136. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S ve ark. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45: 3754–3832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046.
137. Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, Macle L, Stiell IG, Gladstone D ve ark. CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014; 30: 1114–1130. doi: 10.1016/j.cjca.2014.08.001.
138. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chenet SA ve ark. Heart Rhythm Society Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation.

2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2012; 9: 632–696.e21. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.12.016.

139. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF ve ark. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*. 2014; 160:760–773. doi: 10.7326/M13-1467.

140. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014; 7: 841–852. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001759.

141. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB ve ark. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 347: 1825–1833. doi: 10.1056/NEJMoa021328.

142. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D ve ark. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64: 2222–2231. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.028.

143. Pongvarin N, Opartkiattikul N, Chaithiraphan S, Viriyavejakul A. A comparative study of coumadin and aspirin for primary cardioembolic stroke and thromboembolic preventions of chronic rheumatic mitral stenosis with atrial fibrillation. *Journal of Medical Association of Thailand*. 1994; 77: 1–6. PMID: 7798824.

144. Al-Ahmad AM, Daudelin DH, Salem DN. Antithrombotic therapy for valve disease: Native and prosthetic valves. *Current Cardiology Reports*. 2000; 2: 56–60. doi: 10.1007/s11886-000-0026-1.

145. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet*. 1989; 1: 175–9. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91200-2.

146. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Group Investigators: Preliminary report of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *The New England Journal of Medicine*. 1990; 322: 863–8. doi: 10.1056/NEJM199003223221232.
147. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: The stroke prevention in atrial fibrillation trial: Final results. *Circulation*. 1991; 84: 527–39. doi: 10.1161/01.cir.84.2.527.
148. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial*. *Lancet*. 1996; 348: 633–8.
149. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Prospective identification of patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk during treatment with aspirin: Stroke prevention in Atrial Fibrillation III Study. *Circulation*. 1997; 96: 1–28.
150. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I, Clinical features of patients at risk. *Annals of Internal Medicine*. 1992; 116: 1–5. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-1-1>.
151. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II, Echocardiographic features of patients at risk. *Annals of Internal Medicine*. 1992; 116: 6–12.
152. Pritchett EL. Management of atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 1992; 326: 1264–71. doi: 10.1056/NEJM199205073261906.
153. Singer DE. Randomized trials of warfarin for atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 1992; 327: 1451–3. doi: 10.1056/NEJM199211123272009.
154. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 1990; 323: 1505–11. doi: 10.1056/NEJM199011293232201.
155. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991; 18: 349–55. doi: 10.1016/0735-1097(91)90585-w.
156. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulation therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *The New England Journal of Medicine*. 1995; 333: 5–10. doi: 10.1056/NEJM199507063330102.
157. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367: 1903–12. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
158. Halperin JL for the Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale, objectives and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF

II and V). *American Heart Journal*. 2003; 146: 431–8. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00325-9.

159. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA ve ark. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014; 383: 245–254. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4.

160. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA ve ark. Global Burden of Diseases IRFS and Group GBDSE. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Global Health*. 2013; 1: e259–e281. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5.

161. Seiffge DJ, Paciaroni M, Wilson D, Koga M, Macha K, Cappellari M. CROMIS-2, RAF, RAF-DOAC, SAMURAI, NOACISP LONGTERM, Erlangen and Verona registry collaborators. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists after recent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Annals of Neurology*. 2019; 85(6): 823–834. doi: 10.1002/ana.25489.

162. Xian Y, Xu H, O'Brien EC, Shah S, Thomas L, Pencina MJ ve ark. Clinical effectiveness of direct oral anticoagulants vs Warfarin in older patients with atrial fibrillation and ischemic stroke: Findings from the patient-centered research into outcomes stroke patients prefer and effectiveness research (PROSPER) study. *JAMA Neurology*. 2019; 76(10): 1192–1202. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2099.

163. Zeng S, Zheng Y, Jiang J, Ma J, Zhu W, Cai X. Effectiveness and safety of DOACs vs. Warfarin in patients with atrial fibrillation and frailty: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022; 9: 907197. doi: 10.3389/fcvm.2022.907197.

164. Kailas SD, Thambalur SR. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants compared to Warfarin in prevention of thromboembolic events among elderly patients with atrial fibrillation. *Cureus*. 2016; 8(10): e836. doi: 10.7759/cureus.836.

165. Sardar P, Chatterjee S, Wu W-C, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S ve ark. New oral anticoagulants are not superior to Warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks, but lower the risk of intracranial bleeding: Insights from a meta-analysis and indirect treatment comparisons. *PLoS ONE*. 2013; 8(10): e77694. doi:10.1371/journal.pone.0077694.

166. Guo Z, Ding X, Ye Z, Chen W, Chen Y. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in atrial fibrillation patients with previous stroke or intracranial hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clinical Cardiology*. 2021; 44(7): 917–924. doi: 10.1002/clc.23647.

167. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S ve ark. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: Effect of anticoagulation and its timing: The RAF Study. *Stroke*. 2015; 46(8): 2175–82. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008891.

168. Palaiodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, Paciaroni M, Sacco S, De Marchis GM ve ark. Early anticoagulation in patients with acute ischemic stroke due to atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(17): 4981. doi: 10.3390/jcm11174981.
169. Yoshimura S, Koga M, Sato S, Todo K, Yamagami H, Kumamoto M ve ark. Study Investigators. Two-Year outcomes of anticoagulation for acute ischemic stroke with nonvalvular atrial fibrillation. SAMURAI-NVAF Study. *Circulation Journal*. 2018; 82(7): 1935–1942. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0067.
170. Hayden DT, Hannon N, Callaly E, Ní Chróinín D, Horgan G, Kyne L ve ark. Rates and determinants of 5-year outcomes after atrial fibrillation-related stroke: A population study. *Stroke*. 2015; 46: 3488–3493. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011139.
171. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, Tatlisumak T, Paciaroni M, Caso V ve ark.; VISTA collaborators. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *European Journal of Neurology*. 2015; 22(7): 1048–55. doi: 10.1111/ene.12577.
172. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsivgoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C ve ark. Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with non-vitamin-K oral anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6(12): e007034. doi: 11750.1161/JAHA.117.007034.
173. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Seiffge DJ, Paciaroni M, Wilson D, Koga M ve ark. RAF, RAF-DOAC, CROMIS-2, SAMURAI, NOACISP, Erlangen, Verona registry collaborators. Fatal intracranial haemorrhage occurring after oral anticoagulant treatment initiation for secondary stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *European Journal of Neurology*. 2020; 27(8): 1612–1617. doi: 10.1111/ene.14280.
174. 2; 13: 964723. doi: 10.3389/fneur.2022.964723.
175. Seiffge DJ, De Marchis GM, Koga M, Paciaroni M, Wilson D, Cappellari M ve ark.; RAF, RAF-DOAC, CROMIS-2, SAMURAI, NOACISP, Erlangen, and Verona registry collaborators. Ischemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Annals of Neurology*. 2020; 87(5): 677–87. doi: 10.1002/ana.25700.
176. Yaghi S, Trivedi T, Henninger N, Giles J, Liu A, Nagy M ve ark. Anticoagulation timing in cardioembolic stroke and recurrent event risk. *Annals of Neurology*. 2020; 88(4): 807–816. doi: 10.1002/ana.25844.

EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar **388**
hik.

28.10.2021

Prof.Dr.Erdem YAKA

Kurulumuz tarafından 28.10.2021 tarih ve 555-SBKA EK protokol numaralı 2021/22-36 karar ile onayı alınan "Atriyal Fibrilasyon (AF) Nedenli İskemik İnmede Oral Antikoagulan Tedavi: Gerçek Yaşam Verisi" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Pembe KESKİNER
Başkan

Ek: Etik Kurul Kararı

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Atrial Fibrilasyon (AF) Nedenli İskemik İnmede Oral Antikoagülan Tedavi; Gerçek Yaşam Verisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	555-SBKA EK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258
	FAKS	0232 4122243
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Erdem YAKA		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D		
	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 ☐		
DEĞERLENİRLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.10.2021	V 1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Bilgilendirilme Formüllü Olur Formu-	18.10.2021	V 1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Dr. Mustafa Keskinoglu
İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Atriyal Fibrilasyon (AF) Nedenli İskemik İnmede Oral Antikoagulan Tedavi: Gerçek Yaşam Verisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	555-SBKAEK

	OLGU RAPOR FORMU	18.10.2021	V 1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	22.10.2021 tarihli Prof.Dr.Erdem Yaka Tarafından ıslak imzalı	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒	-Müstehzar Listesi -Araştırma akış şeması. 18.10.2021, V1.0 -Çalışmanın akademik amaçlı yapılacağına dair yazı -Özgeçmiş formları -Gözlemsel çalışmalar başvuru formu,	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/22-36	Tarih:28.10.2021		
	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 merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu 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.			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Pembe Keskinoglu
İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Atriyal Fibrilasyon (AF) Nedenli İskemik İnmede Oral Antikoagülan Tedavi: Gerçek Yaşam Verisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	555-SBKA EK

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Pembe Keskinoglu							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU	Biyoistatistik	DEU Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim A.D	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	*toplantıda bulunmadı
Prof.Dr.M.Cenk ECEVİT	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Ayşe KARCI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEU Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	*toplantıda bulunmadı
Prof.Dr.Uluç YİŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	katılmadı
Prof.Dr.Ender ELLİDOKUZ	İç Hastalıkları Gastroenteroloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D Gastroenteroloji B.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe GELAL	Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	*toplantıda bulunmadı
Prof.Dr.İsmail SARI	İç Hastalıkları Romatoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D Romatoloji B.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	İzmir Ekonomi Üniversitesi Kardiyoloji A.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.İlkay AKSU	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğretim Üyesi Bihter ŞENTÜRK	Kardiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	katılmadı
Av.Nevra ÖZBEK TANER	Hukuk	Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*: Prof.Dr.Erdem Yaka çalışmada sorumlu araştırmacı, Prof.Dr.Pembe KESKİNOĞLU ve Prof.Dr.Ayşe GELAL yardımcı araştırmacı olduğundan çalışma dosyası görüşülürken toplantıda bulunmamıştır.

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Pembe Keskinoglu
İmza:

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

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk. 395

28.07.2022

Prof.Dr.Erdem YAKA

Kurulumuz tarafından 28.07.2022 tarih ve 555-SBKAEK protokol numaralı 2022/14-18 karar ile onayı alınan “Atriyal Fibrilasyon (AF) Nedenli İskemik İnme de Oral Antikoagülan Tedavi: Gerçek Yaşam Verisi” konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.ERDEM YAKA
Başkan

Ek: Etik Kurul Kararı

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Atriyal Fibrilasyon (AF) Nedenli İskemik İnmede Oral Antikoagülan Tedavi: Gerçek Yaşam Verisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	555-SBKAFK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi Dekanlık Binası Kat:2 İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
	TELEFON	0 232 4122254 - 0 232 4122258
	FAKS	0232 4122243
	E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Erdem YAKA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D			
	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 Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Hülya Ellidokuz
İmza:

Not: Etik kurulu başkanının imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Atriyal Fibrilasyon (AF) Nedenli İskemik İnmede Oral Antikoagülan Tedavi: Gerçek Yaşam Verisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	555-SBKAEK

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Bilgilendirilmiş 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 MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☒	- Covid nedeniyle hastane başvurularının azalması, çalışma düzeninde değişiklikler olması nedeniyle çalışmanın başlamasının gecikmesi sonucunda çalışma başlangıç tarihinin 10.01.2022 olarak değişmesi. -Çalışmanın gücünü arttırmak için gönüllü alım süresinin 3 ay, takip süresinin 3 ay uzatılması. -Çalışmanın bitiş tarihinin 10.07.2022 olarak değiştirilmesi		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/14-18		Tarih:28.07.2022	
	Prof.Dr.Erdem Yaka'nın koordinatörü olduğu yukarıda başvuru bilgileri verilen çalışmaya ilişkin: -Covid nedeniyle hastane başvurularının azalması, çalışma düzeninde değişiklikler olması nedeniyle çalışmanın başlamasının gecikmesi sonucunda çalışma başlangıç tarihinin 10.01.2022 olarak değişmesi. -Çalışmanın gücünü arttırmak için gönüllü alım süresinin 3 ay, takip süresinin 3 ay uzatılması. -Çalışmanın bitiş tarihinin 10.07.2022 olarak değiştirilmesi ile ilgili belgeler incelenerek uygun bulunmuştur			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Hülya Ellidokuz
İmza:



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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Atriyal Fibrilasyon (AF) Nedenli İskemik İnme'de Oral Antikoagülan Tedavi: Gerçek Yaşam Verisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL PROTOKOL NUMARASI	555-SBK/AEK

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Hülya Ellidokuz							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji A.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Erdem YAKA	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji A.D.	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	*toplantıda bulunmadı
Prof.Dr.M.Cenk İÇEVE	KBB	DEU Tıp Fakültesi KBB A.D.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Uluç YIŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Çocuk Nöroloji)	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Ayşe GELAL	Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	*toplantıda bulunmadı
Prof.Dr.İsmail SARI	İç Hastalıkları Romatoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.Romatoloji B.D.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	katıldı
Doç.Dr.Uğur Önsel TÜRK	Kardiyoloji	İzmir Ekonomi Üniversitesi Kardiyoloji A.D.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	katıldı
Doç.Dr.Yasemin ERAÇ	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.İlkay AKSU	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Cemal Hüseyin GÜVERCİN	Tıp Tarihi ve Etik	DEU Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik A.D.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğretim Üyesi Bihler ŞENTÜRK	Kardiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av.Nevra ÖZBEK	Hukuk	Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Hayat ALBAYRAK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*: Prof.Dr.Erdem Yaka çalışmada sorumlu araştırmacı. Prof.Dr.Ayşe GELAL, yardımcı araştırmacı olduğundan çalışma dosyası görüşülürken toplantıda bulunmamıştır.

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Hülya Ellidokuz
İmza:

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

EK 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Çalışmanın ismi: Atriyal Fibrilasyon Nedenli İskemik İnmede Oral Antikoagulan Tedavi: Gerçek Yaşam Verisi

Bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Katılmayı kabul etmeden önce, çalışmanın amacını ve yapılacakları anlayabilmeniz için, aşağıdaki bilgilendirmeyi dikkatlice okuyunuz. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce çalışmanın amacını, neleri içerdiğini, olası yarar ve riskleri anlamanız çok önemlidir. Aşağıdaki bilgilendirmeleri içeren “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu”, incelemeniz ve çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde imzalamanız için size verilecektir. Çalışmadan gerekçeli ya da gerekçesiz olarak herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Sorularınız, çalışmanın sorumlu hekimi tarafından yanıtlanacaktır.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

Değerli Gönüllü,

Çalışmamızın ismi ‘ATRIYAL FİBRİLASYON NEDENLİ İSKEMİK İNMEDE ORAL ANTİKOAGULAN TEDAVİ: GERÇEK YAŞAM VERİSİ’ dir ve bu çalışma bir gözlemsel araştırma projesidir. Damar tıkanıklığına bağlı olarak gelişen inmelerin önemli bir bölümü kalpten kaynaklanan pıhtının beyin damarını tıkaması sonucu meydana gelir. Bu şekilde kalpten kaynaklanan inmelere kardiyembolik inme denir. Atriyal fibrilasyon toplumun yaş ortalamasının artması göz önünde bulundurulduğunda (yaşın ilerlemesiyle sıklığı artan bir ritim bozukluğu olması sebebiyle) kardiyembolik inmelerin gelişmesi açısından en önemli risk faktörüdür. Kardiyembolik inmelerde koruyucu tedavide tablet formunda olup kullanım kolaylığı olan kan sulandırıcılar günümüzde daha fazla tercih edilmektedir. Bu şekilde oral yol ile alınan kan sulandırıcılara oral antikoagulanlar denir. Oral antikoagulanlar vitamin K antagonisti (Varfarin) ve vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagulanlar (dabigatran, apiksaban, rivaroksaban, edoksaban) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagulanlara kısaca NOAK (Vitamin K’ye bağımlı olmayan (non-vitamin K) oral antikoagulan) denilmektedir ve yazının devamında bu ilaçlar NOAK olarak geçecektir. NOAK’lar Varfarinden oldukça uzun süre sonra, 10 yıl kadar önce kardiyembolik inme koruyucu tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçların her biri için ayrı ayrı birer araştırma mevcuttur. Bu çalışmalar dünyaca kabul görmüş çalışmalardır ve çalışmaların yayınlanmasından sonra ilaçlar kullanıma çıkmıştır. Fakat bu çalışmalar Faz 3 çalışmalardır. Yani ilaç daha piyasaya çıkmadan yapılan, çoğunlukla kardiyembolik inme riski olan kişilerin dahil edildiği çalışmalardır. Yakın zamanda inme geçirmiş kişiler dahil edilmemiştir. NOAK’lar için yapılmış olan bu 4 ana çalışmada her bir NOAK Varfarin ile inmeye karşı koruma açısından karşılaştırılmış ve bu ilaçların en az Varfarin kadar koruyucu

oldukları ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada kardiyembolik iske mi tedavisi için başlanmış olan oral antikoagulan ilaca ve izlem süresinde gelişecek klinik bulgulara ilişkin bilgi edinilmesi amaçlanmıştır. Kısaca belirtmek gerekirse, amacımız size başlanması uygun görülmüş olan tedavilerin 6 ay süresince olan sonuçlarını gözlemlemektir. Bu çalışmada size herhangi bir girişim uygulanmayacaktır. Ayrıca 65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda oral antikoagulanların kullanım uygunluğu Türkiye’de yeni geliştirilmiş olan kriterlere göre değerlendirilecektir.

Çalışmaya, 10.01.2022 tarihinden itibaren Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi ve Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne gelmiş olup çalışmaya dahil edilme koşullarını karşılayan (Non valvuler atriyal fibrilasyon varlığı ve son 14 gün içinde iskemik inme/geçici iskemik atak geçirip oral antikoagulan başlanmış olunması) ve 18 yaşından büyük olan her hasta alınacaktır.

Çalışmada hasta alınma süresi 9 aydır. Çalışmayı kabul eden hastalar 9 ay izlenecektir. Çalışmamız toplam 18 ay sürecektir. Çalışmaya dahil olduktan sonra çalışmadan çıkmak isteme durumunun tarafınıza herhangi bir yaptırımı olmayacaktır. Katılımcılar haber vererek veya vermeden çalışmadan ayrılmak isteyebileceklerdir.

Her katılımcıya 6 ay içinde her biri başlangıç görüşmesi – 1. – 3. - 6. – 9. ayda olmak üzere 5 kez görüşme yapılacaktır. Başvuru vizitinde yaş, ağırlık, kullanılan tüm ilaçlara ait bilgiler, hastalık bilgileri, bazı laboratuvar verileri (böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, hemoglobin, trombosit sayısı) elektronik veri tabanından kaydedilecektir. Vizitlerde yapılacak görüşmeler (yüz yüze veya telefonla) sırasında herkese daha önceden tarafımızca belirlenmiş, olgu rapor formunda belirtilmiş olan sorular sorulacaktır.

İskemik inmelerde tekrarlayan inme, major-minör kanamalar, sistemik emboli ve ölüm riskleri bulunmaktadır. Bu önemli riskler ve bu durumlara yol açabilecek bir durum görülmesi halinde takip vizitlerinde kişilere önerilerde bulunulacak, acil radyolojik ve/veya laboratuvar tetkiki gereken durumlarda uygun tetkikler istenecektir. Gereken durumlarda hastayı takip eden hekim ile görüşülerek kan sulandırıcı tedavi değişimi, kesilmesi veya eklenmesi yapılacaktır. Oral antikoagulan ilaçların kanamaya neden olma veya başlamış bir kanamanın durmasının gecikmesi riskleri mevcuttur.

Çalışmanın erken sonlanması durumunda katılımcılara bilgi verilecektir. Çalışmaya katılan kişilerin duyduğunda çalışmaya devam etmek isteğini değiştirebilecek türden bilgiler paylaşılacaktır. Çalışma sonuçları talebiniz olması halinde tarafınıza paylaşılacaktır.

Çalışma sırasında kullanılacak ilaçlar için TC Sağlık Bakanlığı’nın koymuş olduğu kurallar çerçevesinde davranılacaktır. Çalışmamıza zaten hali hazırda kan sulandırıcı tedavileri belirlenmiş olan hastalar alınacaktır. İzlem sırasında tedaviyi değiştirme kararı hastanın primer hekiminin önerileri doğrultusunda olacaktır.

Bu çalışma sırasında sizden alacağımız ve kimliğinizi açığa çıkarabilecek bilgiler kamuoyu ile paylaşılmayacaktır. Çalışma sonuçları yayımlandıktan sonra da bu bilgiler gizli kalacaktır. Yalnızca izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri olabilecek ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.

Gönüllüler, araştırma, araştırma ile ilgili ters giden bir olay veya kendi hakları ile ilgili bilgi almak adına çalışmamızın sorumlu araştırmacı doktoru Prof. Dr. Erdem Yaka'ya, araştırmacı doktoru Gökhan Küçüksezgin'e ulaşabilecektir.

Takip vizitlerine gelinmemesi, antikoagulan tedavinin kesilmesi/değişikliği gerekliliği durumlarında gönüllünün araştırmaya katılımına son verilecektir.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.

Gönüllü	
Adı Soyadı	
Tarih	
İmza	
Araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacı	
Adı Soyadı	
Tarih	
İmza	
Kanuni Temsilcisi (gerekirse)	
Adı Soyadı	
Tarih	
İmza	

EK 3. Olgu Rapor Formu Örnek

ARAŞTIRMA ADI	İSKEMİK İNME VE AF VARLIĞINDA, VARFARİN İLE DİREKT ORAL ANTİKOAGULAN KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI: 6 AYLIK GERÇEK YAŞAM VERİLERİ
DESTEKLEYİCİ	-
KOORDİNATÖR HEKİM	Prof. Dr. Erdem YAKA

BİRİNCİ VİZİT

Gönüllü Adı (Yalnızca baş harfleri)	
Doğum Tarihi	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 Gün Ay Yıl
Cinsiyet	Erkek ☐ ☐ ☐ ☐ Kadın ☐
Başvuru Tarihi ve Saati	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 Gün Ay Yıl : 1 1 1 1
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Alınma Tarihi	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 Gün Ay Yıl

1	Yaş	
2	Cinsiyet	
3	Kilo	
2	HAS-BLED skoru	

3	CHADSVASc	
4	NIHSS	
5	mRS	
6	Kalp yetmezliği	☐ var ☐ yok
7	Hipertansiyon	☐ var ☐ yok
8	Önceden kullanılan kan sulandırıcı	
9	CrCl	
10	Antikoagulan başlangıç zamanı	
11	İnme tipi	☐ GİA ☐ Küçük enfarkt ☐ Orta enfarkt ☐ Büyük enfarkt
12	Taburculuktaki antikoagulan seçimi	
13	Tedavi kesilmesi/değiştirilmesi	
14	İskemik hadiseler (akut koroner sendrom, iskemik inme/GİA, hospitalizasyon gerektiren periferik arter hastalığı, non travmatik aort diseksiyonu, aort anevrizma rüptürü, venöz tromboemboli, revaskülarizasyon girişimleri –karotid stent, endarterektomi, koroner girişim)	
15	Major kanama	
16	Minör kanama	
17	Ölüm	

İKİNCİ VİZİT

Tarih

1	Kilo	
2	mRS	
3	Kullanılan antikoagulan	
4	Tedavi kesilmesi/değiştirilmesi	
5	İskemik hadiseler (akut koroner sendrom, iskemik inme/GİA, hospitalizasyon gerektiren periferik arter hastalığı, non travmatik aort diseksiyonu, aort anevrizma rüptürü, venöz tromboemboli, revaskülarizasyon girişimleri –karotid stent, endarterektomi, koroner girişim)	
6	Major kanama	
7	Minör kanama	
8	Ölüm	

ÜÇÜNCÜ VİZİT

Tarih

1	Kilo	
2	Kullanılan antikoagulan	
3	Tedavi kesilmesi/değiştirilmesi	
4	İşkemik hadiseler (akut koroner sendrom, işkemik inme/GİA, hospitalizasyon gerektiren periferik arter hastalığı, non travmatik aort diseksiyonu, aort anevrizma rüptürü, venöz tromboemboli, revaskülarizasyon girişimleri – karotid stent, endarterektomi, koroner girişim)	
5	Major kanama	
6	Minör kanama	
7	Ölüm	

DÖRDÜNCÜ VİZİT

Tarih

1	Kilo	
2	mRS	
3	Kullanılan antikoagulan	
4	Tedavi kesilmesi/değiştirilmesi	
5	İskemik hadiseler (akut koroner sendrom, iskemik inme/GİA, hospitalizasyon gerektiren periferik arter hastalığı, non travmatik aort diseksiyonu, aort anevrizma rüptürü, venöz tromboemboli, revaskülarizasyon girişimleri – karotid stent, endarterektomi, koroner girişim)	
6	Major kanama	
7	Minör kanama	
8	Ölüm	

BEŞİNCİ VİZİT

Tarih

1	Kilo :
2	mRS :
3	Kullanılan antikoagulan :
4	Tedavi kesilmesi/değiştirilmesi mevcut ise nedeni: Yeni başlanan ilaç tedavisi :
5	İşkemik olay varlığı (akut koroner sendrom, iskemik inme/GİA, hospitalizasyon gerektiren periferik arter hastalığı, non travmatik aort diseksiyonu, aort anevrizma rüptürü, venöz tromboemboli, revaskülarizasyon girişimleri –karotid stent, endarterektomi, koroner girişim) :
6	Major kanama (Hb>2 birim düşüş, >2 ü ES replasmanı gerektirecek kanama, hastaneye yatış gerektiren kanamalar):
7	OAK yan etkisi :
8	Ölüm :

EK 4. Özgeçmiş



GÖKHAN KÜÇÜKSEZGİN

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

01 Mayıs 2018 - Şu Anda (5 yıl 9 ay)
Tıpta Uzmanlık, Anadal/Normal Öğretim, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

31 Ağustos 2010 - 10 Ağustos 2017 (7 yıl)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, EGE ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, TIP PR.
Diploma Numarası: 2016/01/0357
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 2.95 / 4.0

01 Eylül 2006 - 01 Haziran 2010 (3 yıl 10 ay)
KARŞIYAKA ANADOLU LİSESİ, TÜRKİYE

Deneyim / İşyeri Bilgileri

04 Mayıs 2018 - Şu Anda (5 yıl 9 ay) (Tam Zamanlı)
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ, ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Ar-Ge Yetkinlik

Makaleler

G. KÜÇÜKSEZGİN, E. C. YAKA, Z. Ş. BİLGİN, P. KESKİNOĞLU & E. YAKA, AKUT İNME
HASTALARINDA ORAL ANTİKOAGULAN TEDAVİ TERCİHLERİ , Türk Beyin
Hastalıkları Dergisi, 2023, ISSN/E-ISSN:1301-1375/2146-9113, 29, Ek 1, 112-
114.

K. F. K. A. & G. KÜÇÜKSEZGİN, Monitoring metal contamination levels and fecal
pollution in clam (Tapes decussatus) collected from İzmir Bay (Turkey). ,
ENVIRONMENTAL MONITORING AND ASSESSMENT, 2010, 0167-6369, 162, 1-4,

407-415.

Bildiriler

E. YAKA, P. KESKİNOĞLU, G. KÜÇÜKSEZGİN, E. C. YAKA & B. Ş. Farklı Oral Antikoagulan Tedaviler Alan Hastaların Sağlıkım Açısından Değerlendirilmesi, Poster Sunumu, 59. Ulusal Nöroloji Kongresi, 13 Aralık 2023, 18 Aralık 2023.

G. KÜÇÜKSEZGİN, E. C. YAKA, B. Ş. P. KESKİNOĞLU & E. YAKA, Akut inme hastalarında oral antikoagulan tedavi tercihleri., Poster Sunumu, 7. Türkiye İnme Akademisi ve Uygulamalı Kurslar , 02 Kasım 2023, 05 Kasım 2023.

C SÖYLEMEZ, A. Y. N, G. KÜÇÜKSEZGİN & Ş. I Ş, Yanan Ağz Sendromlu Olguda Pregabalin Tedavisi, Özet Bildiri, 19. Nöropatik Ağrı Sempozyumu , 04 Mart 2022, 06 Mart 2022.

G. KÜÇÜKSEZGİN & V. ÖZTÜRK, Nadir Görülen İnme Taklitçisi Olay: Spinal Hematom, Özet Bildiri, 55. Ulusal Nöroloji Kongresi, 15 Kasım 2019, 21 Kasım 2019.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0