



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

ATRİYAL FİBRİLASYONA BAĞLI AKUT
KARDİYOEMBOLİK İNME GEÇİREN HASTALARDA
ORAL ANTİKOAGULAN SEÇİMİNDE ROL OYNAYAN
FAKTÖRLER

Dr. Derya SELÇUK DEMİRELLİ

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2017



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

ATRİYAL FİBRİLASYONA BAĞLI AKUT
KARDİYOEMBOLİK İNME GEÇİREN HASTALARDA
ORAL ANTİKOAGULAN SEÇİMİNDE ROL OYNAYAN
FAKTÖRLER

Dr. Derya SELÇUK DEMİRELLİ

(UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı

Başasist. Uzm. Dr. Zeynep TANRIVERDİ

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin süresince bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimimde büyük emeği geçen, tezimin her safhasına destek veren değerli hocam Prof. Dr. Dilek Neciođlu Örken'e,

Eđitimimde sağladığı katkılarından dolayı Prof. Dr. Münevver Gökyiđit'e,

Tez çalışmam boyunca ilgi, desteğini ve bilimsel katkılarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tez danışmanım Başasist. Dr. Zeynep Tanrıverdi'ye,

Uyum içinde çalıştığım tüm uzman, asistan, hemşire ve başta klinik tıbbi sekreterimiz Deniz Çelikel olmak üzere personel arkadaşlarıma,

Öğrenim hayatım boyunca attığım her adımda beni destekleyen ve cesaretlendiren pek kıymetli aileme, eşim Dr. Yiđit Demirelli'ye ve hayatımı güzelleştiren biricik kızıma

Teşekkür ederim.

Dr. Derya Selçuk Demirelli

İstanbul, 2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İNMENİN TANIMI.....	2
2.2. İNMENİN EPİDEMİYOLOJİSİ	2
2.3. İNMENİN RİSK FAKTÖRLERİ	3
2.4. İNMENİN PATOFİZYOLOJİSİ	4
2.5. İNMENİN ETYOLOJİYE GÖRE SINIFLAMASI.....	5
2.5.1. KARDİYO-AORTİK EMBOLİZM	6
2.5.1.1. ATRİYAL FİBRİLASYON	7
2.5.1.1.1. ATRİYAL FİBRİLASYON SINIFLAMASI.....	7
2.5.1.1.2. ATRİYAL FİBRİLASYON VE TROMBOEMBOLİ	8
2.5.1.1.3. ATRİYAL FİBRİLASYON VE İNME	8
2.5.1.1.4. ATRİYAL FİBRİLASYON VE İSKEMİK İNMENİN SEKONDER PROFLAKSİSİ	12
2.5.1.1.4.1. ANTİAGREGAN TEDAVİ.....	12
2.5.1.1.4.2. WARFARİN.....	12
2.5.1.1.4.3. YENİ KUŞAK ORAL ANTİKOAGÜLANLAR.....	14

2.5.1.1.4.3.1. DABİGATRAN	14
2.5.1.1.4.3.2. RİVAROKSABAN.....	15
2.5.1.1.4.3.3. APİKSABAN.....	15
2.5.1.1.4.3.4. DİĞER FAKTÖR 10A İNHİBİTÖRLERİ	16
2.5.1.1.4.3.5. YENİ ORAL ANTİKOAGULANLARA KLİNİK YAKLAŞIM	17
3. AMAÇ	18
4. MATERYAL METOD	19
4.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20
5. BULGULAR.....	21
5.1. ALT GRUP ANALİZLERİ	24
6. TARTIŞMA	28
7. SONUÇ ve ÖNERİLER	31
8. KAYNAKLAR	32

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. İskemik inme risk faktörleri	4
Tablo 2. CHA2DS2VASc skorlaması	9
Tablo 3. CHA2DS2VASc ve CHADS2 skorlarına göre yıllık inme geçirme riski .	10
Tablo 4. HAS-BLED skorlaması	11
Tablo 5. HEMORR2HAGES, HAS-BLED ve ATRIA skorlarına göre yıllık kanama riski	11
Tablo 6. Oral antikoagulanların özellikleri.....	16
Tablo 7. RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE çalışmalarına göre YOAK'ların Warfarinle karşılaştırmalı majör, kafa içi ve gastrointestinal kanama oranları.....	17
Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet ve risk faktörlerinin dağılımı ...	21
Tablo 9. Warfarin ve YOAK grupları.....	23
Tablo 10. Altgruplarda risk faktörleri oranları	24
Tablo 11. Altgruplarda MRG bulguları	25
Tablo 12. İzlemde gelişen komplikasyonlar	26
Tablo 13. Alt gruplarda izlemde gelişen komplikasyonlar	27

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

- Şekil 1.** Başlanan ilaçlara göre hasta sayıları..... 22
- Şekil 2.** Warfarin ve YOAK grubunda giriş-çıkış NIHSS ve mRS değerlerinin karşılaştırması..... 23
- Şekil 3.** İnme boyutu açısından ilaçların karşılaştırılması 26
- Şekil 4.** Hasta izlemlerinde gelişen komplikasyonlar 27



KISALTMALAR

AF	: Atriyal fibrilasyon
AHA/ASA	: American Heart association/American Stroke Association
aPTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	: Asetilsalisilat
BID	: Günde iki kez
CCS	: Causative classification system for ischemic stroke
CrCl	: Kreatinin klirensi
DM	: Diabetes mellitus
EAFT	: European Atrial Fibrillation Trial
EKG	: Ekokardiyogram
ESC	: European Society of Cardiology
GIS	: Gastrointestinal sistem
GİA	: Geçici iskemik atak
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IKH	: İskemik kalp hastalığı
INR	: International normalized ratio of prothrombin time of blood coagulation
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
MI	: Miyokard infarktüsü
MRA	: Manyetik rezonans anjiyografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mRS	: The modified Rankin Scale
NIHSS	: Initial National Institutes of Health Stroke Scale
NVAF	: Non-valvuler AF

- PAH** : Periferik arter hastalığı
SWI : Susceptibility weighted imaging
TOAST : The Trial of Org Acute Stroke Treatment
VKA : Vitamin K antagonistleri
YOAK : Yeni oral antikoagulanlar



ÖZET

AF en yaygın kardiyak aritmi olup, inme riskini artırması sebebiyle önemli bir sağlık problemidir. Oral antikoagulan kullanımı non-valvuler AF (NVAF)'ye bağlı inme ve ölüm riskini azaltmaktadır. Çalışmamızda NVAF saptanan inme hastalarında oral antikoagulan seçimini etkileyen faktörlerin saptanmasını amaçladık.

Çalışmamıza 2015-2017 yılları arasında akut iskemik inme tanısı ile servisimize yatırılıp NVAF saptanarak 125 Warfarin ve 146 YOAK (Dabigatran 40, Rivaroksaban 74 ve Apiksaban 32) tedavisi başlanan 271 hasta alındı. Hastalar demografik özellikler, risk faktörleri, mikrokanama varlığı, inme boyutu, CHA2DS2VASc ve HAS-BLED skorları, NIHSS ve modifiye Rankin skoru, inme rekürrensi ve izlemde gelişen komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı.

Warfarin ve YOAK grupları karşılaştırıldığında hastaların yaşları açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Rivaroksaban başlanan hastaların yaşlarının diğer YOAK başlanan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

İskemik kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda warfarin başlanma sıklığı anlamlı yüksekti. Geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda rivaroksaban başlanma sıklığı anlamlı yüksekti.

YOAK grubundaki hastaların inme boyutu, giriş-çıkış NIHSS ile modifiye Rankin skorları anlamlı oranda yüksek bulundu. Gruplar arasında CHA2DS2VASc, HAS-BLED, mikrokanama varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı.

Grupların takiplerinde rekürren inme, miyokard enfarktüs, intrakranyal kanama, GİS kanama, diğer kanama, mortalite ve ilaç değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda antikoagulan tedavi seçimimizi etkileyen en önemli faktörün hastanın başlangıçtaki hastalık şiddeti ve taburculuğundaki klinik durumu olduğu görülmüştür. Hastaların takiplerinde rekürren inme ve kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilememekle birlikte takip süresinin uzaması durumunda sonuçlar değişebilir.

ABSTRACT

Being the most common cardiac arrhythmia, atrial fibrillation (AF) increases the risk of stroke, as a major health problem. Usage of oral anticoagulants is shown to reduce stroke and mortality risk associated with non-valvular atrial fibrillation (NVAf). The aim of study is to evaluate the choice of oral anticoagulants at hospital discharge in stroke patients with NVAf.

The study included 271 acute ischemic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation, treated with oral anticoagulants between 2015 and 2017. Warfarin was chosen for 125 patients, dabigatran for 40, rivaroxaban for 74, and apixaban for 32. During the study, warfarin users were compared with NOAC users in terms of demographics, risk factors, microbleeding, size of stroke, CHA2DS2VASc and HAS-BLED scores, NIH Stroke Scale (NIHSS) score on admission and discharge, mRS, stroke recurrence and complications.

The ages of patients within these two groups were statistically similar. Rivaroxaban users were older than the rest of the NOAC patients.

The rate of warfarin choice for patients with ischemic heart diseases was significantly higher, whereas the rate of rivaroxaban choice for patients with ischemic heart diseases was significantly higher.

Choice of NOACs were associated with larger infarcts and high scores for the admission NIHSS and the discharge mRS.

CHA2DS2VASc/ HAS-BLED scores and number of microbleedings were not statistically different between the groups and there were no significant differences between the groups in the rates of recurrent stroke, myocardial infarction, intracranial hemorrhage, GI and other bleedings, mortality and drug changes.

In our study, the most important factor for the selection of anticoagulant treatment was the severity of the disease at the beginning and the clinical status at hospital discharge. Although we did not obtain any statistically significance for recurrent stroke and bleeding during the follow-up, we believe that the results may change if the follow-ups are further maintained.

1. GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) inme için major risk faktörüdür, etkilenen kişiler arasında inme riski 5 kat artmaktadır. AF prevalansı yaşla birlikte artmakta olup Türkiye’de yaşam süresinin arttığı göz önüne alınırsa AF’ye bağlı inme önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. AF’ ye bağlı inmede en etkili yaklaşım halen primer korunmadır. Hem ülkemizde hem de dünyada yeterince primer korunma yapılmamakta ve AF’ ye bağlı inme sıkça görülmektedir. Son yıllara kadar vitamin K antagonistleri (başlıca warfarin) non-valvüler AF olan hastalarda tromboembolik olaylardan primer ve sekonder korunmada kanıtlanmış etkisiyle tek tedavi seçeneğiydi. Düzenli INR (International normalized ratio of prothrombin time of blood coagulation) takibi, dar terapötik aralık, ilaç ve gıda etkileşimleri warfarinin kullanımını zorlaştırmaktadır. Son dönemde warfarine alternatif olabilecek yeni oral antikoagulanlar (YOAK) (dabigatran, apiksaban ve rivaroksaban gibi) günümüzde kullanıma girmiştir. Yapılan çalışmalarla yeni oral antikoagulanların warfarinle eşit oranda etkili, kanama açısından ise warfarinden daha güvenli oldukları gösterilmiştir. YOAK’ın etkileri hızlı başlar ve çabuk kaybolur, antikoagulan aktivitenin düzenli olarak izlenmesine gerek yoktur, ilaç ve gıda etkileşimleri bulunmamaktadır. Bu sayede warfarine göre kullanım üstünlükleri mevcuttur. Ancak bu ilaçların henüz spesifik antidotlarının olmaması kanama komplikasyonu durumunda bir dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca doz atlanması ya da aksatılması halinde ise iskemik inme riski artmaktadır.

Bu çalışmada, kliniğimize akut iskemik inme veya geçici iskemik atak tanısıyla yatırılıp; non-valvüler AF saptanan ve tedavisi warfarin ya da YOAK olarak düzenlenen hastalarda ilaç seçimini etkileyen faktörlerin saptanması ile antikoagulan ilaçların etkinlik ve kanama açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNMENİN TANIMI

İnme, beyinde fokal alanlarının tutulmasıyla meydana gelen semptomların ve bulguların; ani (saniye içinde) veya hızlı (saat içinde) şekilde ortaya çıktığı, vasküler kaynaklı akut nörolojik işlev bozukluğudur (1).

Geçici iskemik atak (GIA), kalıcı serebral infarkt ile ilişkili olmayan fokal serebral, spinal kord ya da retinal iskemiden kaynaklanan geçici nörolojik disfonksiyondur (2).

2.2. İNMENİN EPİDEMİYOLOJİSİ

İnme Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ölüm nedenleri içerisinde koroner arter hastalıkları ve kanserden sonra 3. sırada yer alır ve şiddetli, uzun süreli dizabilitenin önde gelen nedenlerindedir. NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2007-2010 verilerine göre yaklaşık 20 yaş üzeri 6,8 milyon Amerikalı'nın inme geçirdiği ve bu dönemde genel inme prevalansının yaklaşık % 2,8 olduğu bulunmuştur. American Heart Association (AHA) 2014 verilerine göre ABD'de ortalama 40 saniyede bir kişi inme geçirmektedir. İnme subtipleri iskemik, intraserebral kanama ve subaraknoid kanama olarak ayrıldığında dünya genelinde tüm inmelerin %87'i iskemik, %10'u intraserebral kanama, %3'ü subaraknoid hemorajidir (3).

Türkiye'de serebrovasküler hastalıklarla ilgili olarak elde edilen veriler, ölüm raporlarında ölüm nedeni olarak serebrovasküler hastalıkların yeterince işlenmemiş olması ve genel eğilim olarak kardiyopulmoner arrestin ölüm nedeni olarak gösterilmesi nedeniyle istatistikleri yanıtılabilmekte ve gerçek değerlerden daha düşlük değerlerin elde edilmesine neden olmaktadır. Türkiye'de serebrovasküler hastalıklarla ilgili olarak yapılan çalışmaları ne yazık ki yeterli düzeyde değildir. Kayıt sistemlerinde yapılan değişiklikler ve gelişmeler ile gelecekte daha doğru verilere ulaşabilmek mümkün olabilecektir (4).

Sağlık Bakanlığı ve Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü'nün 2002-2004 yılları arasında yapmış olduğu Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'na göre; ölüm nedenlerinde 1. sırada % 21,7 ile iskemik kalp hastalığı, 2. sırada % 15 ile

serebrovasküler hastalıklar ve 3. sırada % 5,8 ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve perinatal nedenler yer almaktadır. Toplam hastalık yükünde (DALY) ilk 10 hastalık içerisinde serebrovasküler hastalıkların %5,9 ile 3. sırada, kardiyovasküler hastalıkların ise %8 ile ikinci sırada olduğu görülmektedir. Erkeklerde iskemik kalp hastalığı (% 8,9), perinatal nedenler (% 8,8) ve serebrovasküler hastalıklar (% 6,3) ilk 3 sırayı almıştır. Kadınlarda ise perinatal nedenler ilk sıraya geçmekte (%8,9), ikinci sırada iskemik kalp hastalığı (%6,9) ve üçüncü sırada serebrovasküler hastalıklar (% 5,5) yer almaktadır (5).

2.3. İNMENİN RİSK FAKTÖRLERİ

Tedavi edildikleri takdirde inme insidansının azalacağı belirlenen risk faktörleri 'kesinleşmiş risk faktörleri' başlığı altında incelenirken, diğer risk faktörleri ile etkileşimleri nedeniyle daha az nedensellik gösteren risk faktörleri ise 'kesinleşmemiş risk faktörleri' olarak ele alınmaktadır (6).

Bir diğer ayırım da bir bölüm risk faktörünün kalıtsal, bir bölümünü ise çevresel ve kişinin yaşam stili ile ilintili olmasına göre yapılmaktadır. Bu özellikler ele alındığında da inme risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilir risk faktörleri olarak sınıflanmaktadır (Tablo 1) (4).

Tablo 1. İskemik inme risk faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri	
	Kesinleşmiş faktörler	Kesinleşmemiş faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Cinsiyet• Irk• Aile Öyküsü / Genetik	<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Sigara• Diyabetes Mellitus, Hiperinsülinemi, glikoz intoleransı• Kardiyovasküler hastalıklar (Koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı)• Asemptomatik karotis stenozu• Atriyal fibrilasyon• Orak hücreli anemi• Dislipidemi• Obezite• Diyet ve beslenme alışkanlığı• Fiziksel inaktivite• Postmenapozal hormon tedavisi	<ul style="list-style-type: none">• Metabolik sendrom• Alkol kullanımı• Hiperhomosisteinemi• İlaç kullanımı ve bağımlılığı• Hiperkoagulabilite (ACA, LA, FVL ve protrombin mutasyonu; protein C, protein S ve antitrombin III eksikliği)• Oral kontraseptif kullanımı• İnflamasyon (hs-CRP, CD 40 ligand, IL-18)• Enfeksiyon (C.pnomonia, H.Pylori, CMV, periodontal hastalıklar)• Migren• Yüksek Lp(a),• Yüksek Lp-(PLA2)• Uykuda solunum bozuklukları

2.4. İNMENİN PATOFİZYOLOJİSİ

Beyin yeterli miktarda anlık oksijenlenmiş kan desteğine diğer organlardan daha fazla ihtiyaç duyar. Elektrik impulslarını iletmek ve hücre membranlarında iyonik gradyanları korumak için gerekli enerjiyi sağlayacağı substrat için yüksek metabolik gereksinimler (bazal oksijenin % 20'si ve bazal glikoz tüketiminin % 25'i) ve kan akımı (kardiyak çıktının % 15'i) gereklidir (7, 8).

Beyin enerji kullanımının yaklaşık %60'ı sinaptik transmisyon için tüketildiğinden serebral kan akımının %80'ini hücresel elemanlardan zengin olan gri cevher, %20'sini aksonlardan zengin beyaz cevher almaktadır (7).

Beynin beslenmesini serebral kan akımı sağlar. Normal istirahat halindeki bir insanda global serebral kan akımı 50-55 mL / 100 g / dakika arasındadır ve oksijen serebral metabolizma hızı 165 mmol / 100 g / dakikadır (7, 9).

Serebral kan akımı; serebral metabolizma hızı, sistemik arteriyel kan basıncı, parsiyel CO₂ ve O₂ basıncı, viskozite, vücut ısısı, intrakranyal basınç değişiklikleri ve bazı ilaçlar tarafından etkilenir. Serebral otonöregülasyon sayesinde serebral kan akımı sabit tutulmaya çalışılır (4).

Serebral kan akımının tamamen kesilmesi durumu; 12 ila 15 saniye içinde elektriksel aktivite baskılanmasına, 2 ila 4 dakika sonra kortikal nöronların sinaptik uyarılma özelliği engellenmesine ve 4 ila 6 dakika sonra elektriksel eksitabilitenin inhibisyonuna neden olur (9).

Deneysel fokal beyin iskemisinde belirli iskemik akım eşikleri vardır.

Birinci seviye kan akımının 18 mL / 100 g / dak olduğu eşiktir. Beyin elektriksel aktivitesi bozulur, bu nöronlar normal olarak işlev görmese de iyileşme potansiyeline sahiptirler.

İkinci seviye, membran yetmezliğinin eşiği olarak bilinen, kan akışı 8 mL / 100 g / dakikaya düştüğü eşiktir, hücre ölümü meydana gelebilir. Bu eşikler iskemik penumbranın üst ve alt kan akımı limitlerini belirtir. İskemik penumbra, işlevsel olarak sessiz fakat yapısal olarak bozulmamış ve potansiyel olarak kurtarılabilen bazı nöronların bulunduğu bu iki eşik arasındaki iskemik beyin alanıdır. Kan akımı tekrar sağlanmadığı takdirde penumbra bölgesi iskeminin en belirgin olduğu çekirdek bölgesine dahil olur (4, 7, 9).

2.5.İNMEİN ETYOLOJİYE GÖRE SINIFLAMASI

İskemik inme heterojen bir hastalıktır. Alt tiplerinin etyoloji, patogenez ve tedavi yöntemleri değişiklik göstermektedir. Sınıflamada sık kullanılan yöntemler; TOAST (The Trial of Org Acute Stroke Treatment) sınıflama sistemi, CCS (Causative Classification System for Ischemic Stroke) sistemi, A-S-C-O

(atherosclerosis, small vessel disease, cardiac source, other cause) sistemidir. Dil birliğini sağlamak için değerlendiriciler arası uyumun yüksek olduğu kapsamlı sınıflama sistemleri seçilmelidir (10).

CCS sistemi inme etyolojilerini ve bunları destekleyen delillerin gücünü analitik olarak tartma üzerine kurulu tamamen otomatize bir sınıflama sistemidir. CCS programı hem nedensel hem de fenotipik alt tipleri belirlemede kullanılır. Bu internet kökenli programa, akademik kullanımlar için ücretsiz olarak “<http://ccs.mgh.harvard.edu>” adresinden ulaşılabilir (11).

CCS sistemi inme etyolojilerini;

1. Supra-aortik büyük arter ateroskerozu
2. Kardiyo-aortik embolizm
3. Küçük arter oklüzyonu
4. Diğer sebepler
5. Belirlenemeyen nedenler
 - Kriptojenik embolizm
 - Diğer kriptojenik
 - Yetersiz inceleme
 - Sınıflandırılmayan olarak sınıflandırmıştır.

2.5.1. KARDİYO-AORTİK EMBOLİZM

Kardiyoembolik inme iskemik inmelerin % 14-30'unu oluşturur (12).

Kardiyoembolik inme genelde ağırdır, erken ve uzun dönemde nüksetme eğilimindedir. Kardiyoembolizmden klinik gerekçelerle kuşkulunılabilir ancak belgelenmesi genellikle zordur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), transkranyal doppler, ekokardiyogram (EKG), 24 saatlik ritm holter ve elektrofizyolojik çalışmalar kardiyoembolizmi göstermeye yardımcı olabilir. Aort kaynaklı ateroskleroz bir embolik kaynaktır, ancak non-valvüler AF kardiyoembolik inmenin en yaygın nedenidir (13).

Diğer yüksek riskli kardiyoembolik durumlar yeni miyokard enfarktüsü, mekanik protez kapak, dilate kardiyomyopati ve mitral romatizmal stenozdur (12).

2.5.1.1. ATRİYAL FİBRİLASYON

AF koordinasyonsuz atriyal aktivasyona ve dolayısıyla etkisiz atriyal kontraksiyona sahip bir supraventriküler taşiaritmidir. EKG karakteristik özellikleri; düzensiz R-R aralıkları (atriyoventriküler iletim sağlam olduğunda), belirgin tekrarlı P dalgalarının olmaması ve düzensiz atriyal aktivitedir (14).

AF yaygın ve ciddi bir kardiyak ritm bozukluğudur. Toplumdaki önemli morbidite ve mortaliteden sorumludur. ABD'de 2,3 milyon insanda AF mevcut olup ve ABD nüfus sayımına dayanarak bu rakamın 2050 yılına kadar 5,6 milyona yükselmesi beklenmektedir. Her on yılda prevalansı ikiye katlanmakta, 80-89 yaş aralığında % 9'a ulaşmaktadır (15).

AF ile ilişkili kardiyovasküler ve diğer durumlar; yaş, HT, semptomatik kalp hastalıkları, taşikardiyomiyopati, kalp kapak hastalıkları, kardiyomiyopati, atriyal septal defekt, diğer konjenital kalp hastalıkları, koroner arter hastalığı, tiroid fonksiyon bozuklukları, obezite, DM, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apnesi, kronik böbrek yetmezliğidir (14).

2.5.1.1.1. ATRİYAL FİBRİLASYON SINIFLAMASI

AF düzensiz ve çoğunlukla hızlı kalp atışı ile karakterize kalp ritm bozukluğudur.

Paroksizmal AF: AF spontan olarak veya başlangıçtan 7 gün sonra müdahale edilerek sona erer. Epizodlar değişken frekansta tekrarlayabilir.

Persistan AF: 7 günden uzun süren sürekli AF epizodudur.

Uzun süreli persistan AF: 1 yıldır veya daha fazla süredir mevcut olan AF'dir.

Kalıcı AF: "Kalıcı AF" terimi hasta ve klinisyen sinüs ritmini düzeltme ve / veya sürdürme girişimlerini durdurmak için müşterek bir karar verirken kullanılır. AF'nin kabulü, AF'nin doğal bir patofizyolojik özelliğinden ziyade hastanın ve klinisyenin terapötik tutumunu temsil eder. Belirtilerin, terapötik müdahalelerin etkinliğinin ve hasta ve klinisyen tercihlerinin gelişmesi AF'nin kabulü değişebilir.

Non-valvular AF: Romatizmal mitral stenoz, mekanik veya biyoprostetik kalp kapağı veya mitral kapak onarımı bulunmayan AF'dir.

Non-valvüler AF en sık görülen kardiyak aritmidir (16).

2.5.1.1.2. ATRİYAL FİBRİLASYON VE TROMBOEMBOLİ

Sol atriyal apendiks kontraktilesi AF'de azalır, kontraktilesinin derecesine göre kan stazı ile birlikte koagülasyonda, plateletlerde ve fibrinolizde anormallikler ortaya çıkar.

Kan stazı AF'de atriyal apendiks trombusünün oluşumunun temelidir. AF zamanla atriyumda yapısal değişikliklere neden olur; atriyal kardiyopati ve dolayısıyla tromboemboli riski daha da artar (17, 18). Transözofageal ekokardiyografi AF hastalarında apendiks trombusünün saptanmasında transtorasik ekokardiyografiye göre çok daha duyarlıdır. Transözofageal ekokardiyografide, sol atriyal apendiks trombusü, non-valvüler AF'li hastaların % 10'unda ve son zamanlarda tromboembolisi öyküsü olanlarda % 20 ila % 40'ında ortaya çıkmaktadır (17).

2.5.1.1.3. ATRİYAL FİBRİLASYON VE İNME

Non-valvüler AF bütün iskemik inme olaylarının %15-25'inden sorumlu tutulmakta olup, kardiyembolik inmelerin en az yarısı AF'ye bağlıdır (4, 19).

Non-valvuler AF hastalarında iskemik inme riski yaklaşık 5 kat fazla olup, risk yaşla birlikte anlamlı şekilde artmaktadır. 50 yaşında AF' ye bağlı inme oranı %1,5 iken; 80 yaşında bu oran %24'e çıkmaktadır (19).

AF ile ilişkili iskemik inme AF olmayan inmelere göre neredeyse iki kat fatal olabilir. Rekürrens daha siktir. Hastalar arasında fonksiyonel defisitlerin daha şiddetli olma olasılığı vardır. İnme genellikle AF'de başlangıçtaki emboli belirtisi olduğundan, önleyici tedaviler disabilite ve mortalitenin azaltılması için önemlidir (20).

AF hastalarında tromboemboli riskini değerlendirmek ve klinisyenlere antitrombotik tedavinin seçiminde yardımcı olmak için sık kullanılan CHADS2 ve CHA2DS2VASc gibi ölçekler geliştirilmiştir (21). CHADS2 skoru 2 veya

üzerindeyse, bir kontraendikasyon yoksa antikoagulasyon tedavisi başlanması gerektiği kılavuzlar tarafından önerilmektedir; ancak skorun 1 olduğu ve hastaların yaklaşık %35'ni oluşturan ara risk grubu hastalarda antiplatelet/antikoagulan seçimi yapmak zorlaşmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda risk analizini daha ayrıntılı yapmak gerekmektedir.

CHA2DS2VASc skorlaması AF'de inme açısından risk oluşturduğu gösterilmiş 65-74 yaş aralığını, kadın cinsiyeti ve damar hastalıklarını da dahil ederek CHADS2 skorlamasından farklılık gösterir (Tablo 2). Böylelikle antikoagüle edilip edilemeyeceğine karar vermeyi etkileyebilecek ek inme risk faktörleri göz önüne alınarak CHADS2 şemasını genişletir (14). CHADS2 ile karşılaştırıldığında CHA2DS2-VASc, iskemik inme için düşük riskli hastaları daha doğru tanımlar ve daha fazla hastayı orta seviyeden yüksek risk seviyesine taşır. Böylelikle CHA2DS2VASc skorlamasının getirdiği önemli bir avantaj CHADS2 skorlamasında düşük ve ara riskli grupta yer alan hastalardan antikoagulasyon gereksinimi olmayan gerçek-düşük risklileri belirlemesidir (21).

CHA2DS2VASc ve CHADS2 skorlamalarına göre yıllık inme geçirme riskleri Tablo 3'de gösterilmiştir (22, 23).

Tablo 2. CHA2DS2VASc skorlaması

Risk Faktörü	Puan
C - Konjestif kalp yetmezliği	1
H - Hipertansiyon	1
A - Yaş \geq 75	2
D - Diabetes mellitus	1
S - İnme / Geçici iskemik atak / Tromboembolizm	2
V - Vasküler hastalık (geçirilmiş myokard enfarktüsü, periferik arter hastalığı veya aortik plak)	1
A - Yaş 65-74 arası	1
Sc - Cinsiyet kategorisi (kadın cinsiyet)	1

Tablo 3. CHA2DS2VASc ve CHADS2 skorlarına göre yıllık inme geçirme riski (%/ yıl)

Skor	CHADS2 (%/yıl)	CHA2DS2VASc (%/yıl)
0	1,9	0
1	2,8	1,3
2	4,0	2,2
3	5,9	3,2
4	8,5	4,0
5	12,5	6,7
6	18,2	9,8
7		9,6
8		6,7
9		15,2

Her iki skorlamada da 2 ve üzeri puan yüksek riskli durumu gösterir ve antikoagulasyon endikasyonu vardır. Bu durumda inme ya da GİA öyküsü olan hastalar doğrudan antikoagulan tedavi adayıdır.

AF olan hastalarda antitrombotik tedavi sırasında kanama riski homojen değildir ve kanama risk faktörlerini kapsayacak şekilde hazırlanan, onay almış başlıca kanama risk şemaları; HEMORR2HAGES (hepatik veya renal hastalık, alkol bağımlılığı, malignensi, yaş ≥ 75 , azalmış platelet sayısı veya fonksiyonu, tekrar kanama riski, kontrolsüz HT, anemi, genetik faktörler, artmış düşme riski ve inme), HAS-BLED (HT, anormal renal veya karaciğer fonksiyonu, inme, kanama hikayesi veya predispozisyonu, labil INR, yaşlılık (örn. Yaş > 65, düşkünlük, vs.), ilaç/alkol) ve ATRIA (Atriyal fibrilasyonda antikoagulasyon ve risk faktörleri) dir. Bunların arasında klinik açıdan anlamlı kanamayı ve özellikle intrakranyal kanamayı en iyi öngörenin HAS-BLED olduğu gösterilmiştir (Tablo 4) (24, 25).

Tablo 5’te HEMORR2HAGES, HAS-BLED ve ATRIA risk skorlarına göre majör ve klinik açıdan anlamlı kanama yüzdeleri gösterilmiştir (25).

Tablo 4. HAS-BLED skorlaması

HAS-BLED	Puan
H = Hipertansiyon (sistolik kan basıncı > 160 mmHg)	1
A₂ = Anormal KC/Böbrek Fonksiyonları (siroz, kronik diyaliz, serum bilirubin > 2-3 kat, böbrek transplantasyonu, serum SGOT/SGPT/AF > 3 kat, serum Cr ≥ 2,6 mg/dl)	1/2
S = İnme	1
B = Kanama Öyküsü ve Anemi	1
L = Labil INR (TTR<%60)	1
E = Yaş > 65	1
D₂ = İlaç/Alkol Alımı (ASA/Klopidogrel/NSAI)	1/2

Tablo 5. HEMORR2HAGES, HAS-BLED ve ATRIA skorlarına göre yıllık kanama riski (%/ yıl)

Skor	Klinik anlamlı kanama (%/yıl)	Majör kanama (%/yıl)
HEMORR2HAGES		
≤ 1 (düşük risk)	10,5	1,4
2-3 (orta risk)	12,2	2,5
> 3 (yüksek risk)	23,1	7,7
HAS-BLED		
< 3 (düşük risk)	9,1	1,3
≥ 3 (yüksek risk)	16,6	3,1
ATRIA		
< 4 (düşük risk)	10,8	1,5
4 (orta risk)	12,7	2,9
> 4 (yüksek risk)	14,1	3,9

HAS-BLED skorunun ≥ 3 olduğu hastalar kanama açısından yüksek risklidir. Hastanın ilaç seçimi ve riski artıran faktörleri (labil INR, ilaç ya da alkol kullanımı ve hipertansiyon) gözden geçirilmeli ve düzenlenmelidir (16).

2.5.1.1.4. ATRİYAL FİBRİLASYON VE İSKEMİK İNMENİN SEKONDER PROFLAKSİSİ

AF'ye bağlı iskemik inmenin önlenmesi için antitrombotik tedavi önerilmektedir. İnme riski ve antitrombotik tedaviyi değerlendiren beş randomize kontrollü çalışmanın toplanmış bir analizinde, antitrombotik tedavi almayan hastalarda ortalama inme hızı yılda % 4,5 olarak bulunmuştur (26).

AF hastalarında antitrombotik tedavi; inme ve kanamaların mutlak ve rölatif riskleri ile hastanın değerleri ve tercihleri değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir.

İNme öyküsü, GIA veya 2 veya daha yüksek CHA₂DS₂VASc skoru olan non-valvüler AF hastalarında oral antikoagulanlar önerilmektedir (16).

2.5.1.1.4.1. ANTIAGREGAN TEDAVİ

EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Çalışması'nda 2,3 yıllık izlem sonunda primer son nokta (vasküler ölüm, inme, MI veya sistemik embolizm) açısından yıllık olay oranı asetilsalisilat (ASA) verilen hasta grubunda %15, plasebo alan hasta grubunda %19 olup, fark anlamsız bulunmuştur. Tek başına inme açısından bakıldığında da ASA ve plasebo arasında anlamlı fark bulunmamıştır (27).

ACTIVE (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) Çalışmaları'ndan ACTIVE-W çalışması oral antikoagülasyonun klopidogrel/ASA kombinasyonuna kıyasla inme ve sistemik emboli önlemede belirgin üstünlüğünün saptanması nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Major kanamalar açısından incelendiğinde gruplar arasında belirgin fark gözlenmemekle beraber minör kanamalar klopidogrel/ASA kombinasyonunda belirgin şekilde daha fazla görülmüştür (28).

2.5.1.1.4.2. WARFARİN

1933'teki keşfinden bu yana Vitamin K Antagonistleri (VKA); özellikle warfarin klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Tüm nüfusun yaklaşık %1'i yaşamında en az bir kez oral antikoagulan kullanmıştır. VKA düzgün bir şekilde

uygulandığında güvenli ve etkili olup; VKA güvenlik ve etkinliği antikoagulasyon kalitesi ile yakından ilişkilidir (örn, Terapötik aralıktaki süre) (29).

EAFT Çalışması'nda primer son nokta (vasküler ölüm, inme, MI veya sistemik embolizm) açısından yıllık olay oranı warfarin kolunda %8, plasebo kolunda %17 bulunmuştur. İnme riski yılda %12'den %4'e düşmüştür. Majör ve minör kanama warfarin grubunda, ASA ve plasebo grubuna göre daha fazla görülmüş, ancak olumlu tedavi etkisi göz önüne alındığında kanamaların kabul edilebilir oranda olduğu düşülmüştür (27).

Hart'ın meta-analizinde non-valvuler AF olan hastalarda warfarinin etkinliği, iskemik inme ve sistemik embolizm insidansını azaltma kabiliyeti özetlemiştir. Yaklaşık 3.000 hastayı içeren altı çalışmada, primer ve sekonder korumada VKA plasebo ile karşılaştırılmıştır. Warfarin primer korumada inme insidansını %59, sekonder korumada %68 azaltmıştır. Mutlak risk düşüşü sırasıyla % 2.7 ve % 8.4 olmuştur. Sadece iskemik inmeler düşünüldüğünde, warfarinin inmelerin % 65'ini engellediği bulunmuştur. Plaseboya kıyasla warfarin majör kanamayı 2 kat daha fazla indüklemiştir.

Bu metanaliz ayrıca warfarin ve ASA'yı karşılaştırmıştır. Warfarin tüm inmelerde %36 rölatif risk düşüşü sağlamıştır, sadece iskemik inmeler düşünüldüğünde rölatif risk düşüşü %46 bulunmuştur (30).

Warfarin kullanım süresinde düzenli olarak dozunun sıkı monitarizasyon ile ayarlanması ve INR (international normalized ratio) düzeyinin etkin aralıkta (INR 2-3) tutulabilmesi gerekmektedir. İntrakranyal kanama riski INR değerleri > 3.5-4.0 aralığında artmaktadır, INR değerleri 2.0 ile 3.0 arasında iken daha düşük INR değerleri ile karşılaştırıldığında kanama riskini artırmamaktadır. Kanama yan etkisinin yarattığı endişeler, ilaçlarla ve gıdalarla etkileşiminin doz ayarlamasını zorlaştırması, etkinliğinin karaciğer fonksiyonu gibi faktörlerle değişmesi, etkin INR düzeyinin dar olması klinisyenlerin warfarin tedavisini seçmesini zorlandırmaktadır (14, 28).

2.5.1.1.4.3. YENİ KUŞAK ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Warfarinin etkinliğinin gösterilmiş olmasına rağmen suboptimal ve düşük kullanım oranı ile kullanım zorlukları AF hastalarında inme profilaksisine yönelik YOAK'ların geliştirilmesine yol açmış olup, oral direkt trombin inhibitörleri (örneğin dabigatran eteksilate ve AZD0837) ve oral faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban, YM150, vb.) kullanıma girmişlerdir (14, 31).

2.5.1.1.4.3.1. DABİGATRAN

Ruhsat alan ilk direkt trombin (faktör IIa) inhibitörüdür. Dabigatran eteksilat oral olarak uygulanan bir önilaçtır; hızla emilir ve aktif formu olan dabigatrana dönüşerek etkisini gösterir. Verilen dozun %80'i böbreklerden atılır, yarılanma ömrü 11-15 saattir, diyet ve ilaç etkileşim potansiyeli düşüktür. Dabigatranın koagülasyon kaskadındaki anahtar enzim olan trombini spesifik ve geri dönüşümlü olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (32).

RE-LY çalışması (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) AF hastalarında inme ve sistemik emboli açısından dabigatran ve warfarinin etkinlik ve güvenliliklerinin karşılaştırıldığı prospektif ve randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada dabigatran günde 2 kez 110mg veya 150mg verilmiş, warfarin kullanımı esnasında INR düzeyinin 2-3 arasında olması hedeflenmiştir. Çalışmada CHADS2 skoru ortalama 2,1 olan 18,113 hasta dahil edilerek 2 yıl boyunca takip edilmiştir. Primer sonlanım açısından (inme ve sistemik emboli) dabigatran 110mg dozunun (%1,53/yıl) warfarinden (%1,69/yıl) noninferior olduğu, dabigatran 150 mg dozunun (%1,11/yıl) ise warfarinden daha üstün olduğu bulunmuştur. Majör kanamalar açısından yüksek doz dabigatran warfarinle benzer, düşük doz dabigatran warfarine göre daha az riskli saptanmıştır. İntrakranyal kanamalar warfarinde iki doza göre daha yüksek bulunmuştur. Dabigatran düşük dozda gözlenmeyen ancak yüksek dozda gözlenen bir yan etki ise warfarine kıyasla artmış gastrointestinal kanamalardır. Dabigatran kullanan hastalarda her iki dozda da myokard enfarktüsü (MI) warfarin kullanan gruba göre anlamlı olarak daha sık

görülmüştür (33). Sonuçlar tekrar değerlendirilip revize edildiğinde ise MI sıklığında anlamlı olmadığı gösterilmiştir. (34) Dabigatranın kardiyak riski henüz net aydınlatılamamış olup daha ayrıntılı incelenmesi gerekli görünmektedir.

FDA; AF hastalarında inme profilaksisinde Dabigatran 150mg BID, kreatin klerensi 15- 30mL/dk olan hastalarda 75mg BID kullanımı onaylanmıştır (35).

ESC (European Society of Cardiology) kılavuzlarında kanama riski düşük olan hastalarda (HAS-BLED skoru 0-2) 2x150mg/gün, kanama riski yüksek hastalarda (HAS-BLED skoru \geq 3) 2x110mg önerilmektedir (14).

2.5.1.1.4.3.2. RİVAROKSABAN

Rivaroksaban hızlı etki başlangıçlı, oral, direkt aktive faktör Xa inhibitörüdür. Uygulamadan 2-4 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır ve biyoyararlanımı yüksektir (% 80-100) (36)

ROCKET-AF Çalışması randomize, çift kör ve çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmada inme için yüksek riskli non-valvular AF'li hastalarda tromboembolik olayların önlenmesi açısından rivaroksaban ile ayarlanmış dozda warfarin karşılaştırılmıştır. Çalışmada ortalama CHADS2 skoru 3.5 olan 14264 hasta ortalama 19 ay takip edilmiştir. Primer sonlanım açısından (inme ve sistemik emboli) rivaroksabanın (%1,7/yıl) warfarinden (%2,2/yıl) non-inferior olduğu gösterilmiş, ancak üstünlük saptanmamıştır. Majör kanamalar açısından rivaroksaban ve warfarin grupları arasında belirgin fark gözlenmemiştir.(sırasıyla %3,6 ve %3,4). Hem intrakranyal hem fatal kanama oranları rivaroksaban grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak gastrointestinal sistem majör kanamaları rivaroksaban grubunda (%3,2) warfarin grubuna (%2,2) kıyasla daha sık gelişmiştir (37).

Rivaroksabanın önerilen dozu 20 mg/gündür. Yüksek kanama riski (HAS-BLED puanı \geq 3), orta derecede böbrek yetmezliği (CrCl 30-49 mL / dk) durumlarında 15 mg/gün tercih edilmesi önerilmektedir (35).

2.5.1.1.4.3.3. APIKSABAN

Apiksaban, hızlı emilimi, 12 saat yarılanma ömrü ve % 25 böbrek atılımı olan direkt ve kompetitif oral faktör Xa inhibitörüdür (38).

ARİSTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) Çalışması apiksabanın warfarin ile kıyaslandığı, ortalama CHADS2 skorları 2,1 olan 18.201 hastanın ortalama 1,8 yıl boyunca takip edildiği randomize, çift-kör bir çalışmadır. İnme ve sistemik emboliyi içeren primer sonlanımlarda apiksabanın (%1,27/yıl) warfarinden (%1,60) üstün olduğu ortaya çıkmıştır. Yıllık majör kanama oranları apiksaban grubunda %2,13, warfarin grubunda % 3,09 bulunmuştur.

Sonuç olarak apiksaban inme ve sistemik embolizmi önlemede warfarine üstün bulunmuştur. Kanama ve mortalite oranlarını düşürdüğü anlaşılmıştır (39).

Apiksabanın önerilen dozu 5 mg BID olup; yaş \geq 80 yıl, ağırlık \leq 60 kg ve kreatinin \geq 1.5 mg / dL (133 mmol) kriterlerinden ikisi var ise ya da CrCl 15–29 mL/dk durumlarında 2.5 mg BID tercih edilmesi önerilmektedir (40).

2.5.1.1.4.3.4. DİĞER FAKTÖR 10A İNHİBİTÖRLERİ

Edoksaban ve betriksaban dahil olmak üzere diğer faktör Xa inhibitörleri değerlendirmede olup edoksaban 2015 yılında FDA tarafından onaylanmıştır, ancak henüz ülkemizde bulunmamaktadır.

Tablo 6. Oral antikoagulanların özellikleri (41)

	WARFARİN	DABİGATRAN	RİVAROKSABAN	APİKSABAN
Hedef molekül	Vit K epoksit redüktaz	Faktör IIa (Trombin)	Faktör Xa	Faktör Xa
Zirve etki zamanı	4-5 gün	1- 3 saat	2- 4 saat	1- 3 saat
Kullanım şekli	Günde 1 kez	Günde 2 kez	Günde 1 kez	Günde 2 kez
Yarılanma ömrü	35-45 saat	11- 15 saat	5- 13 saat	8- 15 saat
Renal atılım (%)	0	80	33	25
Antidot	Var	var	var	yok

Tablo 7. RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE çalışmalarına göre YOAK'ların Warfarinle karşılaştırmalı majör, kafa içi ve gastrointestinal kanama oranları

SON NOKTA	DABİGATRAN (RE-LY)			RİVAROKSABAN (ROCKET- AF)		APIKSABAN (ARISTOTLE)	
	WARFARİN	150 MG	110 MG	WARFARİN	RİVAROKSABAN	WARFARİN	APIKSABAN
Majör kanama (%)	3,36	3,11 (p: 0,31)	2,71 (p: 0,003)	3,4	3,6 (p:0,58)	3,09	2,13 (p< 0,001)
I.kranyal kanama (%)	0,74	0,30 (p< 0,001)	0,23 (p< 0,001)	0,7	0,5 (p:0,02)	0,8	0,33 (p< 0,001)
GIS kanama (%)	1,02	1,51 (p< 0,001)	1,12 (p:0,43)	2,2	3,2 (p< 0,001)	0,86	0,76 (p: 0,37)

2.5.1.1.4.3.5. YENİ ORAL ANTİKOAGULANLARA KLİNİK YAKLAŞIM

Yeni antikoagulanlarda tedaviye başlamadan önce ve tedaviye başladıktan sonra düzenli olarak böbrek fonksiyonların takibi yıllık olarak yapılması, orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda bu takibin yılda 2-3 kez olması önerilmektedir. Ciddi böbrek yetmezliği olanlarda (kreatin klirensi <30ml/min) klinik sonuç verileri mevcut olmayıp, yeni antikoagulan tedaviler önerilmemektedir (35).

3. AMAÇ

Bu çalışmada inme tanısıyla kliniğimize yatışı olup, non-valvular AF saptanarak warfarin ya da YOAK tedavisi başlanan hastalarda ilaç seçiminde rol oynayan faktörleri ile ilaçların etkinlikleri ve kanama oranlarını belirlemeyi amaçladık.



4. MATERYAL METOD

Çalışmamıza Haziran 2015- Temmuz 2017 tarihleri arasında hastanemiz Nöroloji Kliniği'ne akut iskemik inme veya geçici iskemik atak tanısıyla yatırılıp; AF saptanarak warfarin ya da YOAK başlanan 278 hasta dahil edildi. AF; fizik muayene, 12 kanallı EKG, yatak başı monitorizasyon ve 24 saatlik ritm holter monitorizasyon ile saptandı. İki hasta sol atriumda trombüs saptanması, 5 hasta prostatik kapağı olması nedeniyle warfarin kullanmak zorunda olduğundan çalışmamızdan çıkarıldı.

Non-valvuler AF saptanan 271 hastanın prospektif olarak biriktirilmiş olan dosya bilgileri kullanılarak yaşları, eşlik eden risk faktörleri, transtorasik ve transözefageal ekokardiyogram, bilateral karotis vertebral arter doppler ultrasonografi, Kraniyal MRG ve MRA tetkikleri retrospektif olarak incelendi.

Sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg ise ya da antihipertansif tedavi almakta ise hipertansiyon tanısı konuldu. Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl, HbA1c $\geq 6,5\%$ olması veya oral antidiyabetik, insülin kullanıyor olması diabetes mellitus, kolesterol ≥ 220 mg/dl olması veya lipid düşürücü ajan kullanıyor olması hiperlipidemi olarak tanımlandı. Sigara kullanıyor veya sigarayı bırakalı 10 yıldan az olmuş ise sigara içicisi, haftada en az 300g alkol kullanıyor ise alkol içicisi olarak tanımlandı.

İnme etyolojisi CCS (Causative Classification System for Ischemic Stroke) kriterlerine göre belirlendi. İnme ağırlığı NIHSS (Initial National Institutes of Health Stroke Scale) ve inme prognozu modifiye Rankin (The modified Rankin Scale) skoru kullanılarak hesaplandı.

Enfarktüs büyüklüğü, en uzun çapı ≤ 15 mm ise küçük, ön, orta ve arka serebral arterin sulama alanının veya serebellumun üçte birinden daha fazla ise büyük, diğerleri orta büyüklükte olarak değerlendirildi.

İnme polikliniğimizdeki takip bilgilerine göre veya telefon ile aranarak hastaların yeni vasküler (inme, MI, PAH) ya da herhangi bir kanamalı olay geçirip geçirmediikleri öğrenildi.

Birinci analizde hastalar warfarin başlanan ve YOAK başlanan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. İkincil analizde ise hastalar warfarin, dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban başlanan hastalar olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

4.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

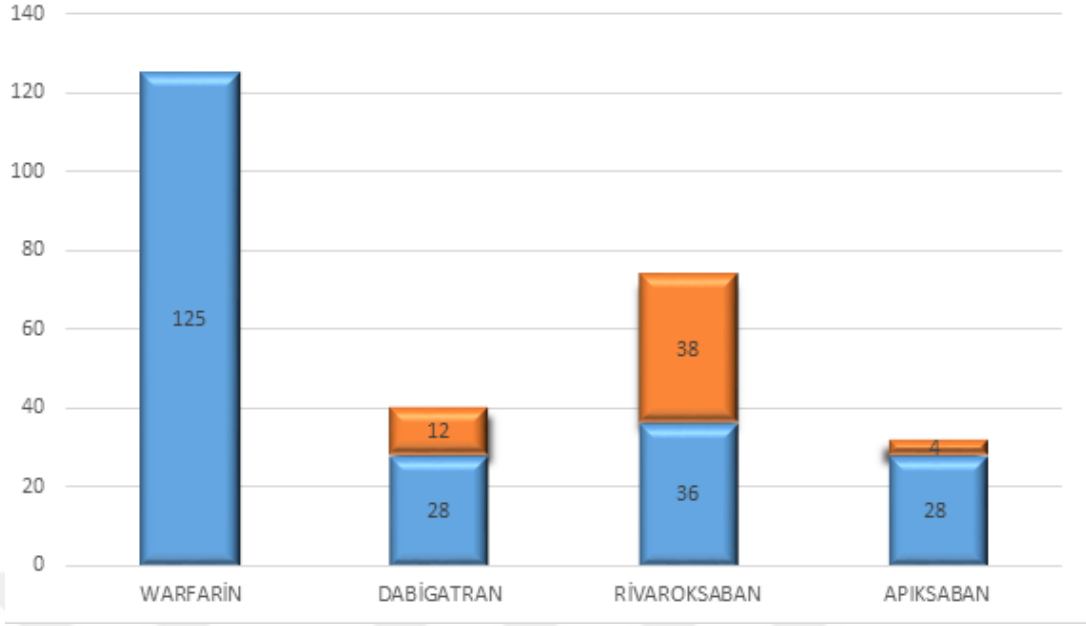


5. BULGULAR

Çalışmaya alınan 125'i warfarin, 146'sı YOAK başlanan toplam 271 hastanın yaş, cinsiyet ve risk faktörlerinin dağılımları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet ve risk faktörlerinin dağılımı

	WARFARİN n=125		YOAK n=146					
	Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%		p			
Yaş	76,3±10,1		75,0±10,8		0,093 ^m			
Cinsiyet kadın	160	59,0%	74	59,2%	86	58,9%	0,961	X ²
HT	220	81,2%	99	79,2%	121	82,9%	0,440	X ²
DM	108	39,9%	53	42,4%	55	37,7%	0,428	X ²
HL	102	37,6%	49	39,2%	53	36,3%	0,623	X ²
IKH	73	26,9%	47	37,6%	26	17,8%	0,000	X ²
KKY	43	15,9%	23	18,4%	20	13,7%	0,291	X ²
PAH	6	2,2%	3	2,4%	3	2,1%	0,847	X ²
SVH	92	33,9%	33	26,4%	59	40,4%	0,022	X ²
Karotis Hastalığı	53	19,6%	28	22,4%	25	17,1%	0,275	X ²
Sigara Kullanımı	43	15,9%	20	16,0%	23	15,8%	0,956	X ²
Alkol Kullanımı	7	2,6%	5	4,0%	2	1,4%	0,174	X ²



Şekil 1. Başlanan ilaçlara göre hasta sayıları

(Turuncu renk: Dabigatran için 110 mg, rivaroksaban için 15 mg, apiksaban için 2,5 mg ve ilgili sütunlarda mavi renk dabigatran için 150 mg, rivaroksaban için 20 mg, apiksaban için 5 mg temsil etmektedir)

Warfarin ve YOAK grubunda hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, HT, DM, HL, KKY, PAH, karotis hastalığı, sigara kullanım, alkol kullanım oranı anlamlı farklılık göstermemiştir. Warfarin grubunda iskemik kalp hastalığı öyküsü YOAK grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.00$). Warfarin grubunda serebrovasküler hastalık öyküsü YOAK grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0.022$) (Tablo 8).

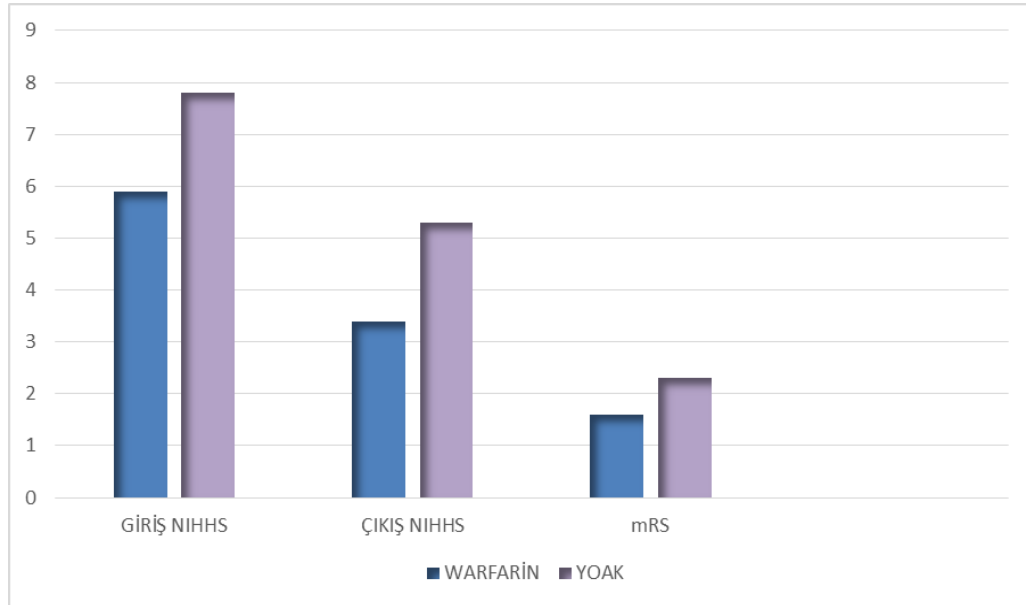
İki grup arasında mikrokanama, GFR değeri, CHA2DS2VASc ve HAS-BLED skoru açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (sırasıyla $p = 0,469$, $p = 0,159$, $p = 0,603$, $p = 0,884$) (Tablo 9).

Warfarin grubunda ilaç değişim oranı YOAK grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0,000$) (Tablo 9).

Tablo 9. Warfarin ve YOAK grupları

		WARFARİN n=125		YOAK n=146		p
		Ort.±s.s./n-%	Med	Ort.±s.s./n-%	Med	
Mikrokanama		36	28,8%	48	32,9%	0,469 ^{X²}
Lökoriazis		100	80%	115	78,8%	0,803 ^{X²}
İnme Boyutu	Küçük	39	31,2%	25	17,1%	0,002 ^{X²}
	Orta	74	59,2%	88	60,3%	
	Büyük	12	9,6%	33	22,6%	
Giriş NIHSS		5,9±5,3	4,0	7,8±6,1	6,0	0,005 ^m
Çıkış NIHSS		3,4±4,1	2,0	5,3±5,2	4,0	0,001 ^m
mRS		1,6±1,6	1,0	2,3±1,7	2,0	0,001 ^m
GFR		71,1±32,1	65,0	75,7±29,7	70,0	0,159 ^m
CHA2DS2VASc		5,8±1,4	6,0	5,7±1,3	6,0	0,603 ^m
HAS-BLED		3,2±0,8	3,0	3,2±0,8	3,0	0,884 ^m
İlaç Değişikliği		15	12,0%	0	0,0%	0,000 ^{X²}

YOAK grubunda inme boyutu, giriş-çıkış NIHSS ve mRS değerleri warfarin grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p < 0,002$, $0,005$, $0,001$, $0,001$) (Şekil 2, Tablo 9).



Şekil 2. Warfarin ve YOAK grubunda giriş-çıkış NIHSS ve mRS değerlerinin karşılaştırması

5.1. ALT GRUP ANALİZLERİ

Rivaroksaban grubunda hastaların yaşları dabigatran ve apiksaban grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,006$). Diğer gruplar arasında yaş dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 10).

Warfarin grubunda iskemik kalp hastalığı oranı dabigatran ve rivaroksaban grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Apiksaban grubunda iskemik kalp hastalığı öyküsü rivaroksaban grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 10).

Rivaroksaban grubunda serebrovasküler olay öyküsü warfarin, dabigatran ve apiksaban grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,000$). Diğer gruplar arasında serebrovasküler olay öyküsü açısından anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Altgruplarda risk faktörleri oranları

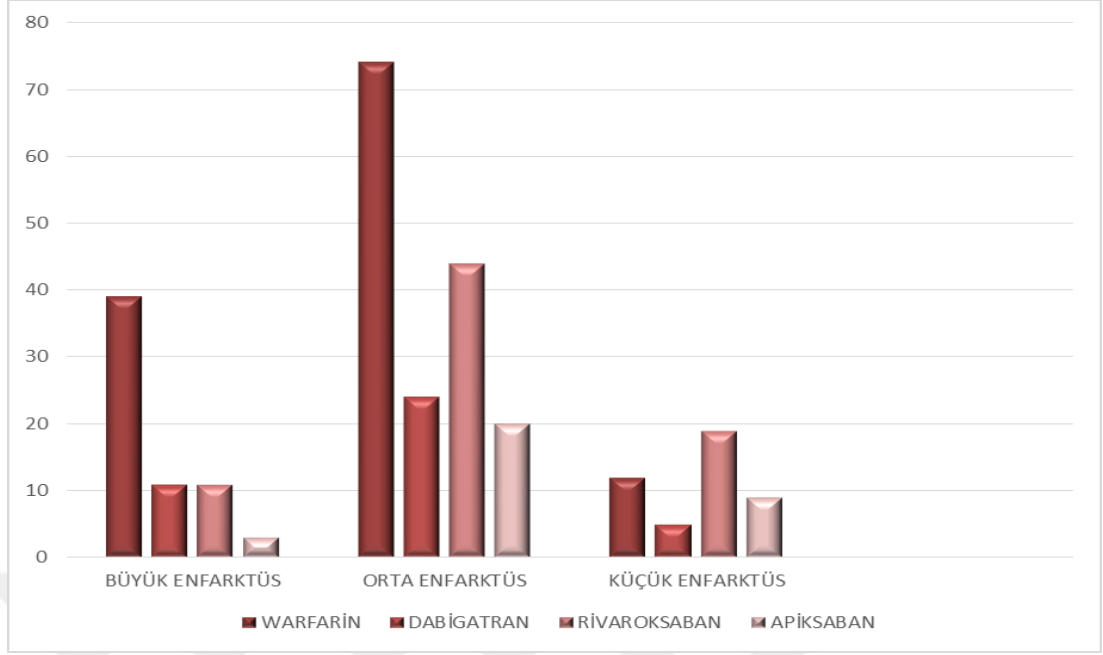
	WARFARİN n=125		DABİGATRAN n=40		RİVAROKSABAN n=74		APİKSABAN n=32		p
	Ort.±s.s. /n-%	Med	Ort.±s.s. /n-%	Med	Ort.±s.s. /n-%	Med	Ort.±s.s. /n-%	Med	
Yaş	75,±10,8	76,0	73,4±10,4	75,0	79,9±7,6	82,0	76,5±10,5	79,5	0,006 ^K
Cinsiyet Kadın	74 59,2%		17 42,5%		49 66,2%		20 62,5%		0,1 ^{X²}
HT	99 79,2%		32 80,0%		63 85,1%		26 81,3%		0,773 ^{X²}
DM	53 42,4%		15 37,5%		26 35,1%		14 43,8%		0,724 ^{X²}
HL	49 39,2%		15 37,5%		25 33,8%		13 40,6%		0,868 ^{X²}
IKH	47 37,6%		8 20,0%		9 12,2%		9 28,1%		0,001 ^{X²}
KKY	23 18,4%		7 17,5%		9 12,2%		4 12,5%		0,634 ^{X²}
PAH	3 2,4%		0 0,0%		3 4,1%		0 0,0%		p>0.05 ^{X²}
SVH	33 26,4%		16 40,0%		38 51,4%		5 15,6%		0 ^{X²}
Karotis Hastalığı	28 22,4%		8 20,0%		12 16,2%		5 15,6%		0,685 ^{X²}
Sigara Kullanımı	20 16,0%		10 25,0%		8 10,8%		5 15,6%		0,27 ^{X²}
Alkol Kullanımı	5 4,0%		1 2,5%		1 1,4%		0 0,0%		p>0.05 ^{X²}

Dörtlü grup analizinde mikrokanaama sayısı, GFR değeri, CHA2DS2VASc ve HAS-BLED skoru, giriş-çıkış NIHSS ve mRS değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Altgruplarda MRG bulguları

		WARFARİN n=125		DABİGATRAN n=40		RİVAROKSABAN n=74		APIKSABAN n=32		P
		Ort.±s.s. /n-%	Med	Ort.±s.s. /n-%	Med	Ort.±s.s. /n-%	Med	Ort.±s.s. /n-%	Med	
Lökoriazis		100 80,0%		30 75,0%		60 81,1%		25 78,1%		0,883 ^{X²}
M.Kanama		36 28,8%		14 35,0%		26 35,1%		8 25,0%		0,634 ^{X²}
İnme Boyutu	Küçük	39 31,2%		11 27,5%		11 14,9%		3 9,4%		0,004^{X²}
	Orta	74 59,2%		24 60,0%		44 59,5%		20 62,5%		
	Büyük	12 9,6%		5 12,5%		19 25,7%		9 28,1%		
Giriş NIHSS		5,9±5,3	4,0	7,3±5,7	6,0	8,5±6,6	6,0	6,8±5,2	5,0	0,707 ^K
Çıkış NIHSS		3,4±4,1	2,0	4,8±4,8	3,0	5,8±5,2	4,0	4,9±5,6	4,0	0,509 ^K
mRS		1,6±1,6	1,0	2,2±1,7	1,0	2,5±1,8	2,0	2,1±1,7	2,0	0,517 ^K
GFR		71,1±32,1	65,0	85,2±28,6	79,5	71,8±26,5	68,0	72,9±35,7	63,5	0,052 ^K
CHADVASC		5,8±1,4	6,0	5,3±1,5	6,0	5,8±1,1	6,0	5,8±1,3	6,0	0,289 ^K
HAS-BLED		3,2±0,8	3,0	3,0±0,8	3,0	3,3±0,7	3,0	3,0±0,8	3,0	0,114 ^K

Rivaroksaban ve apiksaban grubunda inme boyutu warfarin grubundan anlamlı olarak daha büyüktü. Diğer gruplar arasında inme boyutu anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 11, Şekil 3).



Şekil 3. İnme boyutu açısından ilaçların karşılaştırılması

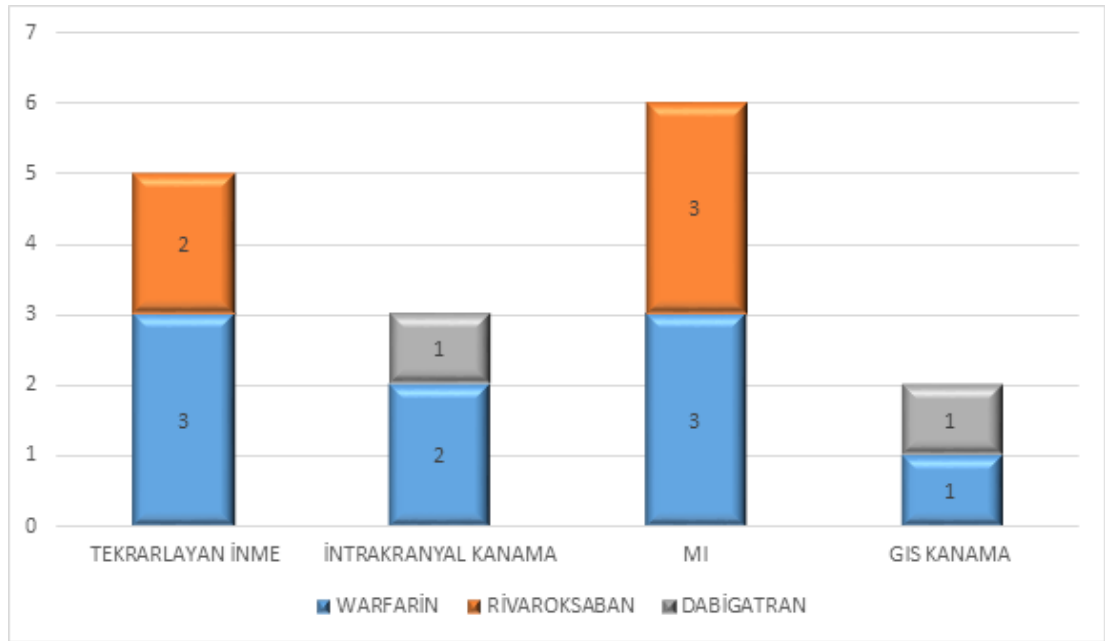
Hastaların takiplerinde yeni iskemik inme, miyokard enfarktüs, intrakranyal kanama, GİS kanama, diğer kanama ve mortalite oranları açısından Hem 2’li hem 4’lü grup analizlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 12-13, Şekil 4).

Tablo 12. İzlemede gelişen komplikasyonlar

	WARFARİN n=125		YOAK n=146		p	
	Ort.±s.s./n-%	Ort.±s.s./n-%	Ort.±s.s./n-%	Ort.±s.s./n-%		
İskemik İnme	3	2,4%	2	1,4%	0,530	X ²
Miyokard Enfarktüs	3	2,4%	3	2,1%	0,847	X ²
Vasküler Olay	6	4,8%	5	3,4%	0,567	X ²
İntrakranyal Kanama	2	1,6%	1	0,7%	0,597	X ²
GİS Kanama	1	0,8%	1	0,7%	1,000	X ²
Diğer Kanama	1	0,8%	0	0,0%	0,461	X ²
Mortalite	16	12,8%	16	11,0%	0,640	X ²

Tablo 13. Alt gruplarda izlemde gelişen komplikasyonlar

	WARFARİN	DABİGATRAN	RİVAROKSABAN	APIKSABAN	p
	n=125	n=40	n=74	n=32	
	Ort.±s.s./n-%	Ort.±s.s./n-%	Ort.±s.s./n-%	Ort.±s.s./n-%	
İskemik İnme	3 2,4%	0 0,0%	2 2,7%	0 0,0%	p>0.05 ^{X²}
Miyokard Enfarktus	3 2,4%	0 0,0%	3 4,1%	0 0,0%	p>0.05 ^{X²}
Vasküler Olay	6 4,8%	0 0,0%	5 6,8%	0 0,0%	p>0.05 ^{X²}
İntrakranyal Kanama	2 1,6%	1 2,5%	0 0,0%	0 0,0%	p>0.05 ^{X²}
GİS Kanama	1 0,8%	1 2,5%	0 0,0%	0 0,0%	p>0.05 ^{X²}
Diğer Kanama	1 0,8%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	p>0.05 ^{X²}
Mortalite	16 12,8%	5 12,5%	11 14,9%	0 0,0%	0,166 ^{X²}



Şekil 4. Hasta izlemlerinde gelişen komplikasyonlar

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda geniş infarktı olan, giriş-çıkış NIHSS ve mRS değerleri daha yüksek olan hastalarda YOAK'ların tercih edildiği görülmüştür. Bunun nedeninin özellikle kullanım kolaylığı, sürekli monitorizasyon gerektirmemesi olduğunu düşünmekteyiz. Disfajisi olan N/g sonda ve PEG ile beslenen hastalarda ezilerek kullanılabilen YOAK kullanımının daha fazla olduğu görülmüştür. Türkiye koşullarında hastaların çoğunlukla evde ailesi tarafından bakımı sağlanmakta olduğu göz önüne alınırsa YOAK'ların monitörizasyon gerektirmemeleri, etkinliklerinin hızlı başlaması, yemeklerle belirgin bir etkileşime girmemeleri nedeniyle birçok hastanın ve doktorun bu tedavilerden birini seçmek istemesine neden olabilir. Yakın zamana kadar yalnızca warfarin gibi VKA'lar mevcutken, 2010 yılından itibaren sırasıyla dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban FDA onayı alarak dünya piyasasına sürülmüştür. Çalışmamızda YOAK kullanımının çalışma süresi boyunca kademeli olarak artması ve YOAK'ların farklı zamanlarda piyasaya sunulmalarından dolayı hasta sayıları arasında farklar bulunmaktadır. Apiksaban başlanan hasta sayısı Türkiye piyasasında en son verilen YOAK olmasından dolayı az olup, Türkiye'de bulunmayan edoksaban çalışmamıza yer almamaktadır.

Non-valvuler AF olan akut inmeli hastalarda antikoagulan seçimini değerlendiren The SAMURAI-NVAF çalışmasında ise YOAK kullanıcılarının daha küçük enfarktüse sahip olduğu, giriş ve 7.gün NIHSS ve mRS puanlarının warfarin kullanıcılarına göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonucun bakımevlerinde ve kronik hastanelerde genellikle mali veya sigorta sınırlamaları nedeniyle pahalı olan YOAK'ların tercih edilememesi, yaygın inmeli hastaların disfaji ve böbrek yetmezliğine sahip olmaları olabileceği vurgulanmıştır (42).

Büyük boyutlu/yaygın inmelerde korkulan bir başka durum ise antikoagulan tedaviye bağlı hemorajik transformasyon gelişimidir. İsviçre'de 2013-2015 tarihleri arasında, non-valvuler AF nedeniyle akut iskemik inme geçiren 204 hasta ile yapılan bir çalışmada erken başlanan YOAK'ların intrakranyal kanama ile ilişkili olmadığı, 41 hastalık benzer bir çalışmada erken YOAK başlanan hastalarda gelişen hemorajik transformasyonun morbidite ve mortalite üzerine anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir (43, 44). Bu sonuçlar çalışmamızda geniş infarktı olan hastalarda YOAK'ların daha fazla tercih edilmesini desteklemektedir.

AF görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalara göre 85 yaş üzerinde AF sıklığı %10- 17,8 arasında değişmektedir. (45, 46) Tüm AF çalışmalarında majör kanama riskinin ileri yaş hastaların genç yaştakilere göre artmış olduğu, warfarin ile karşılaştırıldığında YOAK'ların ileri yaş hastalarda (≥ 75 yaş) daha iyi etkinlik sunduğu gösterilmiştir. ARISTOTLE çalışmasında yüksek doz apiksaban ile majör kanama oranı warfarin ile karşılaştırıldığında ileri yaşlı hastalarda anlamlı düşük bulunmuştur (39). Apiksaban; ağırlık ≥ 60 kg ve kreatinin ≤ 1.5 mg / dL (133 mmol) olması durumunda 80 yaş üzeri hastalarda tam doz kullanılabilir. Çalışmamızda ise rivaroksaban grubundaki hastaların yaşları apiksaban ve dabigatran grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bunun nedeninin çalışmamızda apiksaban başlanan hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda geçirilmiş iskemik inme öyküsü olan hastalarda YOAK ile taburculuk oranının warfarine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle rivaroksaban seçiminin fazla olması hastaların giriş NIH skoru ve çıkış mRS yüksek, disfajisi olan hastalar olmasına bağlanmıştır.

The SAMURAI-NVAF çalışmasında hastaların takiplerinde ilaç değişim yönünün warfarinden YOAK'lara doğru olduğu görülmüştür (42). Çalışmamızda da benzer şekilde hastaların takiplerinde ilaç değişiklikleri warfarinden YOAK ya da antiagregan grubu ilaca geçiş şeklindedir. Çıkış tedavisi takiplerinde değiştirilen 15 hastanın hepsi taburculuk tedavisi warfarin olan hastalardı. Bir hastanın karaciğer yetmezliği gelişmesi ve INR'nin spontan olarak >2 olması nedeni ile antikoagulan tedavisine devam edemediği, 2 hastanın dış merkez takibine devam ettiği ve antiagregan tedaviye geçildiği öğrenildi. İnme polikliniğimizde takibi yapılan 12 hastada ise ilaç uyum problemi, labil INR, rekürren inme ve komplikasyonlar nedeniyle warfarin tedavisinin sonlandırılıp YOAK başlandığı saptandı. Hastalar için warfarin ile optimal INR aralığını korumak her zaman mümnün olmamaktadır. İlaçların kullanım zorlukları dışında hastaların komorbid durumları, sosyo-ekonomik düzeyleri gibi faktörler de ilaç uyumunu etkilemekte olup, ilaç seçiminde bu faktörlerin de dikkate alınması gerekmektedir.

RE-LY çalışmasının orijinal sonuçlarına bakıldığında dabigatran kullanan hastalarda her iki dozda da MI warfarin kullanan gruba göre anlamlı olarak daha sık

görülmüştür (33). Sonuçlar tekrar değerlendirilip revize edildiğinde ise MI sıklığında anlamlı olmayan bir artış olmakla birlikte diğer myokardiyal iskemik olaylarda farklılık gözlenmemiştir (34). Çalışmamızda izlem sonuçlarına göre MI geçiren 6 hasta bulunmaktadır. Bu hastalar warfarin ve rivaroksaban kullanan hastalardır. Dabigatran kullanan hastalarda MI gelişimi olmaması risk grubundaki hastalara bu ilacın seçilmemiş olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda, İKH olan hastalarda warfarin başlanma sıklığı anlamlı olarak yüksektir.

Antikoagulan ilaç seçimini belirleyen en önemli faktörlerden biri kanama riskidir. Çalışmamızda warfarin ve YOAK başlanan hastalar arasında kraniyal MRG SWI sekansındaki mikrokanama sayısı, CHA2DS2VASc ve HAS-BLED skorları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Apiksabanın AF hastalarında warfarin ile kıyaslandığı ARISTOTLE çalışmasında, majör kanama warfarin grubunda (%3,09/yıl), apiksaban grubuna (%2,13/yıl) kıyasla daha sık gelişmiştir. Ayrıca apiksaban daha az intrakraniyal kanamaya ve mortaliteye neden olmuştur (39). Rocket-AF çalışmasında, majör kanamalar açısından rivaroksaban ve warfarin grupları arasında belirgin fark gözlenmemiş (sırasıyla %3,6 ve %3,4; p=0,58), ancak GIS majör kanamaları rivaroksaban grubunda (%3,2) warfarin grubuna (%2,2) kıyasla daha sık gelişmiştir. İntrakraniyal ve ölümcül kanamalar ise rivaroksaban ile anlamlı şekilde daha az sıklıkta ortaya çıkmıştır (37). Tüm yeni nesil oral antikoagulanlar hemorajik inme ve intrakraniyal kanama riskinde anlamlı bir azalmaya yol açmış, major kanama riskinde warfarine kıyasla belirgin artışa yol açmamışlardır. Çalışmamızda, izlem sonuçlarına göre GIS kanama gelişen 2 hasta bulunmaktadır. Bu hastalar warfarin ve dabigatran kullanmışlardır. Literatürle uyumlu olarak apiksaban kullanan hastalarda GIS kanama saptanmamıştır. İntrakraniyal kanama gelişen 3 hastamızın 2'si warfarin, biri dabigatran kullanmaktadır.

Antikoagulan seçiminde hasta ilişkili belirli faktörler ilaç seçiminde yol gösterici olmalıdır. Uyum problemi yaşayacağı öngörülen hastalarda günlük tek doz kullanımı nedeniyle rivaroksaban tercih edilebilirken, myokard enfarktüsü ve koroner arter hastalığı hikayesi olan hastalarda dabigatran tedavisinden uzak durmak düşünülebilir. GIS kanama bakımından risk altındaki hastalarda ise apiksaban daha güvenli bir seçenek olarak ön plana çıkmaktadır.

7. SONUÇ ve ÖNERİLER

Atriyal fibrilasyona bağlı akut kardiyembolik inme geçiren hastalarda oral antikoagulan seçiminde birçok faktör rol oynamaktadır. AF'nin yaşla birlikte görölme oranının arttığı düşünölürse yaşlı hastalarda YOAK'ların etkili ve güvenli olduğunu unutmamak gerekir. Yaş nedeniyle doz azaltılmamalı ve kullanımları kısıtlanmamalıdır. Risk faktörleri, radyolojik özellikleri, komorbid durumları, sosyo-ekonomik düzeyleri, kanama riski, inme ağırlığı ve prognozu, hastaların ilaç uyumu, seçilecek ilacın etkinliği, kullanım özellikleri ve yan etkileri gibi birçok faktör birlikte değerlendirilerek ilaç seçimine hasta özelinde karar verilmelidir.

Amaç hastaya en uygun, kullanımını en kolay, minimal kanama riskine neden olan, düzenli ve sürekli kullanılabilen etkinliği kanıtlanmış tedaviye karar vermektir.

8. KAYNAKLAR

1. Goldstein M, Barnett HJM, Orgogozo JM, Sartorius N, Symon L, Vereshchagin NV. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. Stroke. 1989;20(10):1407-31.
2. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack. Stroke. 2009;40(6):2276-93.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update. Circulation. 2014;129(3).
4. Dalkara T. Serebrovasküler hastalıklar. Emre M Nöroloji Temel Kitabı Güneş Tıp Kitabevi 2013:669-756.
5. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. Ankara 2006:8-22.
6. Utku U, Çelik Y. İnmede etiyolojik sınıflandırma ve risk faktörleri. Serebrovasküler hastalıklar Ed: Sevin Balkan , Güneş Tıp Kitapevleri. 2009:51-62.
7. Kaya D, Özdemir Y. Serebral Kan Akımı ve Metabolizması. Kumral E Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. 2011:191-203.
8. Nortje J, Menon DK. Applied cerebrovascular physiology. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2004;5(10):325-31.
9. Biller J, Love BB, Schneck MJ. Vascular Diseases of the Nervous System Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC Bradley's Neurology in Clinical Practice. 2012:1003-53.
10. Kutluk K. İskemik inme. İnme Tanı ve Tedavi O'tıp kitapevi. 2016:1-34.
11. Ay H. İskemik İnmede Etyolojik Sınıflandırma. Türk Nöroloji Dergisi. 2011;17:1-6.

12. Arboix A, Alioc J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Current cardiology reviews*. 2010;6(3):150-61.
13. Ferro JM. Brain embolism. *Journal of Neurology*. 2003;250(2):139-47.
14. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2010;ehq278.
15. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Medical Clinics of North America*. 2008;92(1):17-40.
16. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130(23):e199-e267.
17. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke. *Stroke*. 2001;32(3):803-8.
18. Natale A, Jalife J. *Atrial fibrillation: from bench to bedside*: Springer Science & Business Media; 2008.
19. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
20. Lin H-J, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. *Stroke*. 1996;27(10):1760-4.
21. Chapman SA, St Hill CA, Little MM, Swanoski MT, Scheiner SR, Ware KB, et al. Adherence to treatment guidelines: the association between stroke risk stratified comparing CHADS 2 and CHA 2 DS 2-VASc score levels and warfarin prescription for adult patients with atrial fibrillation. *BMC Health Services Research*. 2017;17(1):127.
22. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama*. 2001;285(22):2864-70.
23. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest Journal*. 2010;137(2):263-72.

24. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(2):173-80.
25. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR 2 HAGES, ATRIA, and HAS-BLED Bleeding Risk–Prediction Scores in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Anticoagulation: The AMADEUS (Evaluating the Use of SR34006 Compared to Warfarin or Acenocoumarol in Patients With Atrial Fibrillation) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(9):861-7.
26. Investigators AF. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449.
27. EAFT FT. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after. *Lancet*. 1993;342:1255-62.
28. Site HG. 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.
29. Molteni M, Cimminiello C. Warfarin and atrial fibrillation: from ideal to real the warfarin affaire. *Thrombosis Journal*. 2014;12(1):5.
30. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation A Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine*. 1999;131(7):492-501.
31. Baş DF, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Yeni antikoagulanlar perspektifinde atriyal fibrilasyon ve inme. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases*. 2013;19(2):35-45.

32. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clinical Pharmacokinetics*. 2008;47(5):285-95.
33. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;(361):1139-51.
34. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1875-6.
35. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012;ehs253.
36. Kreutz R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Current Clinical Pharmacology*. 2014;9(1):75-83.
37. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91.
38. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug metabolism and disposition*. 2009;37(1):74-81.
39. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92.
40. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *EP Europace*. 2015;17(10):1467-507.
41. Gallego P, Roldán V, Lip GY. Novel oral anticoagulants in cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2014;19(1):34-44.

42. Toyoda K, Arihiro S, Todo K, Yamagami H, Kimura K, Furui E, et al. Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: The SAMURAI-NVAF Study. *International Journal of Stroke*. 2015;10(6):836-42.
43. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, Hert L, Peters N, Lyrer P, et al. Early start of DOAC after ischemic stroke Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology*. 2016;87(18):1856-62.
44. Shibazaki K, Kimura K, Aoki J, Saji N, Sakai K. Early initiation of new oral anticoagulants in acute stroke and TIA patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;331(1):90-3.
45. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal*. 2006;27(8):949-53.
46. Langenberg M, Hellemons B, Van Ree J, Vermeer F, Lodder J, Schouten H, et al. Atrial fibrillation in elderly patients: prevalence and comorbidity in general practice. *BMJ*. 1996;313(7071):1534.