

T.C
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ANTİTROMBOTİK TEDAVİ KESİMİNİN İSKEMİK İNME VE
GEÇİCİ İSKEMİK ATAĞI GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra BAŞKURT

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yaprak SEÇİL

İZMİR
Kasım-2024

TEŞEKKÜR...

Tez planlama ve yazım sürecindeki değerli katkıları, tüm asistanlık eğitimim boyunca olan bilgisi ve özverisi için değerli tez danışmanım Prof. Dr. Yaprak Seçil'e,

Asistanlığımın ilk gününden itibaren elinde büyüdüm diyebileceğim, tez sürecimde bir an olsun beni yalnız bırakmayan, hem hastane içi hem de hastane dışında her ihtiyacım olduğunda ulaşabildiğim, sevgili hocam-ablam Dr.Öğretim Üyesi Zeynep Tanrıverdi'ye,

Asistanlık sürecimde üzerimde çok emeği olan, değerli katkı ve öğretileri için kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Galip Akhan, Prof. Dr. Tülay Kurt İncesu, Prof. Dr. Yeşim Beckmann, Doç. Dr. Şehnaz Arıcı, Doç. Dr. Nevin Gürgör Kanat, Doç.Dr.Hatice Sabiha Türe ve Doç. Dr. Cihat Uzunköprü'ye,

Zorlu asistanlık sürecimde yanıma 6.ayında gelen ve o zamandan beri her zorluğu birlikte aştığım, her konuda desteğini hissettiğim, olmasaydı eksik olacağım, bir çömezden daha fazlası, canım yoldaşım Dr. Tea Beqiroski Bahadırılı'ya ve asistanlıkta daima yol gösteren, ihtiyacım olduğunda hep orada olan, neşesiyle hayatıma neşe katan, pozitifliğini her bulunduğu ortama yayan, can kız kardeşim Dr. Sıla Yılmaz Kalkan'a,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, asistanlık sürecinin zorluklarını birlikte aştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, serviste, yoğun bakımda, poliklinikte ve çalıştığım rotasyonlarda yolumuzun kesiştiği omuz omuza çalıştığımız tüm hemşire, personel, sekreter arkadaşlarıma,

Başta Uzm.Dr.Gözde Nur Doğan ve Uzm.Dr.Onur Yiğitaslan olmak üzere birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum yolumu aydınlatan tüm uzman abla ve abilerime,

Hayatımın bütün süreçlerinde olduğu gibi asistanlık dönemimde de her zaman hayatımı güzelleştiren varlıklarıyla güç veren, en büyük şansım olan ailem, canım annem Sevim Başkurt'a, canım babam Ahmet Başkurt'a ve canım abim S.Emre Başkurt'a, biricik yeğenim Sena Başkurt'a,

*Ve en büyük destekçim, tüm zorlukların üstesinden birlikte geldiğimiz,
el ele verince aşamayacağımız zorluğun olmadığını bildiğim, biricik eşim
Süleyman Perçin'e çok teşekkür ederim.*

Dr. Esra BAŞKURT

Kasım-2024



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	viii
TABLolar.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnmenin tanımı ve Epidemiyolojisi.....	2
2.2. İnmenin Patofizyolojisi.....	2
2.3.İnme Sınıflandırılması.....	5
2.3.1.Büyük Arter Ateroskleroza.....	6
2.3.2.Kardiyoemboli.....	7
2.3.3. Küçük Damar Hastalığı.....	7
2.3.4. Diğer, sebebi belirlenmiş nadir nedenler.....	8
2.3.5. Belirlenemeyen nedenler (Embolic Stroke of Unknown Source “ESUS”)	8
2.4. İnme Risk Faktörleri.....	8
2.5. İnme Tanısı.....	10
2.6. İnme Tedavisi	10
2.6.1.İntravenöz Trombolitik Tedavi.....	11
2.6.2.Antiagregan Tedavi.....	12
2.6.3.Antikoagulan Tedavi.....	13
2.6.4.Köprüleme Tedavisi.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. Çalışma Tasarımı.....	17
3.2.Çalışma Grubu.....	17
3.3.İskemik inme ve GİA tanısı	17
3.4.Veritoplama Araçları	19
3.5.İstatistiksel Yöntem	24
4.BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	50
6.SONUÇ	61

ÖZET.....	63
ABSTRACT.....	65
KAYNAKLAR.....	67



SİMGE VE KISALTMALAR

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

AT: Antitrombotik ilaçlar

DOAK: Direkt Oral Antikoagülanlar

ASA: Asetilsalisilik asit

GİA: Geçici İskemik Atak

ATP: Adenozin Trifosfat

NMDA: N-metil-D-aspartat

AMPA: Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolproponik asit

NOS: Nitrik Oksit Sentaz

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

MMP: Matriks Metalloproteaz

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CABG: Koroner Arter Bypass Greft

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

DM: Diyabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner Arter Hastalığı

EKG: Elektrokardiyografi

IA: İntraarteriyel

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

IV: İntravenöz

rt-PA: Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü

PG: Prostaglandin

AA: Araşidonik Asit

INR: International Normalized Ratio

PZ: Protrombin Zamanı

APTZ: Parsiyel Tromboplastin Zamanı

TZ: Trombin Zamanı

eTZ: Ekarin Trombin Zamanı

VTE: Venöz Tromboemboli
DVT: Derin Ven Trombozu
PE: Pulmoner Emboli
AF: Atrial Fibrilasyon
mRS: Modifiye Rankin Skalası
NIHSS: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği
HL: Hiperlipidemi
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
TG: Trigliserid
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
ABY: Akut Böbrek Yetmezliği
GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı
PAH: Periferik Arter Hastalığı
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
MVR: Mekanik Kapak Replasmanı

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: İskemik inme ve hücre ölümü	5
Şekil 2: AT ilaç bırakan hastaların (Grup 1) cinsiyete göre dağılımı	29
Şekil 3: AT tedavi bırakma nedenleri ve ilaç kategorisi dağılımı	33
Şekil 4: TOAST ve bırakılan ilaç kategorisi dağılımı	33
Şekil 5: Grup 1 hastalarında bırakılan AT ilaçlar ve inme rekürrensi dağılımı.	42
Şekil 6: Grup 1 ve Grup 2'deki rekürren inme hastaları ve kullanılan ilaç dağılımı	44
Şekil 7: Grup 1 (AT ilaç kesimi sonrası inme ve/ya GİA geçiren) hastalarında ilaç bırakma sürelerinin antiagregan-antikoagülan ilaca göre dağılımı	50
Şekil 8: Grup 1 (AT ilaç kesimi sonrası inme ve/ya GİA geçiren) hastalarında bırakılan antitrombotik ilaçlar ve ilaç bırakma süreleri dağılımı.	50

TABLÖLAR

Tablo 1: TOAST sınıflaması	6
Tablo 2: Büyük damar hastalığı (intrakraniyal ve ekstrakraniyal) nedenleri	6
Tablo 3: İskemik inme değiştirilemeyen/ değiştirilebilir risk faktörleri	9
Tablo 4: İnme Komorbid ve Vasküler Risk Faktörleri	20
Tablo 5: Modifiye Rankin Skalası(mRS)	21
Tablo 6: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS)	22
Tablo 7: Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri	25
Tablo 8: AT ilaç bırakma sonrası inme geçiren Grup 1 hastalarının demografik verileri ve komorbid özelliklerinin analizi	30
Tablo 9: Grup 1 hastalarında endikasyon dışı AT kullanan ve endikasyon ile AT kullanan hastaların NIHSS ve mRS ile inme şiddeti karşılaştırması	35
Tablo 10: Çalışmaya alınan tüm hasta gruplarının (Grup 1, Grup 2, Grup 3) demografik, klinik ve etiyolojik analiz sonuçları	36
Tablo 11: Tüm hasta gruplarında (Grup 1, Grup 2 ve Grup 3) ilk kez ve tekrarlayan inme geçiren hastaların demografik ve klinik veri analiz sonuçları	38
Tablo 12: Grup 1 ve Grup 2'deki rekürren inme-ilk inme hastalarının analiz sonuçları	41
Tablo 13: Grup 1 hastalarında bırakılan ilaç-inme rekürrensi veri analiz sonuçları	41
Tablo 14: Grup 1 ve Grup 2'de rekürren inme ile takipli hastalar arasında kullanılan tedavilerin analiz sonuçları	43
Tablo 15: Tüm hastalarda (Grup 1, Grup 2 ve Grup 3) mRS'ye göre mortalite analiz sonuçları	45
Tablo 16: Grup 1 (AT ilaç kesimi sonrası inme ve/ya GİA geçiren) hastalarının ilaç bırakma süresine göre klinik ve demografik veri analiz sonuçları	47

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, dünya çapında önemli engellilik ve ölüm nedenlerinden biridir (1). İnme; iskemik inme ve hemorajik inme olarak ikiye ayrılır ve iskemik inme, tüm inmelerin %87'sini oluşturur (2).

İskemik inme; vasküler bir nedenle merkezi sinir sisteminin (MSS) akut fokal hasarına bağlı gelişen nörolojik defisit olarak tanımlanmaktadır (3). Küresel olarak koroner arter hastalığından sonra ikinci mortalite nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde morbiditenin önde gelen nedeni olarak sayılmaktadır (4).

İlk kez inme geçiren hastanın, tekrar inme geçirme riski, normal popülasyona göre daha yüksektir (4). Tekrarlayan inme riski, ilk inmeden sonraki ilk yıllarda çok yüksek olsa da (%8-15), sonraki yıllarda risk %4'lere gerilemekle birlikte, uzun vadede mortalite oranlarının akut koroner hastalığının mortalite oranıyla benzer olduğu bildirilmiştir (4). Bu iki hastalıktan 5 yıllık mortalite oranı % 41-72 olarak saptanmıştır (5). Yüksek riskli bu grupta antitrombotik tedavi kullanımı, tekrarlayıcı inme, miyokard infarktüsü, ölüm riskini %22 oranında azaltmaktadır (6). Bu sebeple, inme sonrası riskleri azaltmak için antitrombotik kullanımı büyük önem teşkil etmektedir. Ancak serebrovasküler hastalıklar nedeniyle antitrombotik tedavinin çeşitli sebeplerle kesilmesi sık görülen bir sorundur (8, 9).

Antitrombotik ilaçlar (AT) arasında K vitamini antagonistleri (örn: varfarin), asetilsalisilik asit (ASA) ve klopidoğrel gibi iyi çalışılmış bileşiklerin yanı sıra prasugrel, tikagrelor gibi antiplateletler ve direkt oral antikoagülanlar (DOAK) olarak adlandırılan apiksaban, rivaroksaban, dabigatran, edoksaban gibi ilaçlar yer alır (7).

Çalışmamızda primer veya sekonder profilaksi amacıyla başlanan AT tedavilerin kesilmesi sonrasında gelişebilecek iskemik inme ve/ya geçici iskemik atağın (GİA) meydana getireceği klinik durumun, inmenin gelişme süresinin, ilaç türlerine bağlı oluşabilecek farklılıklar ile AT ilaç kesimi

olmaksızın gelişen inme ve/ya GİA tanısıyla başvuran hastaların karşılaştırılması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. İnmenin tanımı ve Epidemiyolojisi

İnme; serebral infarkt, intraserebral kanama ve subaraknoid kanama dahil olmak üzere vasküler bir nedenden dolayı MSS'nin (beyin, spinal kord veya retina) akut fokal hasarı ve buna bağlı olarak gelişen nörolojik defisit olarak tanımlanmaktadır (1). Tüm dünyada ölümlerin %11,8'i inme nedeniyle olmaktadır (8). Yaşa göre inme prevalansı; 65 yaş üstü 300/100.00 iken, 65 yaş altı 176/100.000 olarak bildirilmektedir (9). Yaşla birlikte inme prevalansında artış mevcuttur.

Geçici iskemik atak (GİA); klinik olarak fokal nörolojik semptomların 24 saat içinde gerilemesi ve kraniyal görüntülemelerde enfarktüs yokluğu olarak tanımlanmaktadır (10). Semptomların geçici olması, halk tarafından semptomların tanınması, standartlaştırılmış ulusal sürveyans sisteminin olmaması GİA'nın tanınmasını ve insidansının saptanmasını zorlaştırmaktadır (10). Kleindorfer ve ark. yaptıkları çalışmada, 2002 yılında GİA insidansını Amerika Birleşik Devletleri'nde 240.000 olarak tahmin etmişlerdir (11).

İskemik inme ve geçici iskemik atak (GİA), kraniyal görüntülemelerde lezyon varlığı ile birbirinden ayrılmaktadır. GİA'dan sonraki 90 günde inme tahmini %10-18 arasında değişmektedir (12). Bu da GİA sonrası sekonder profilaksinin önemini göstermektedir.

2.2. İnmenin Patofizyolojisi

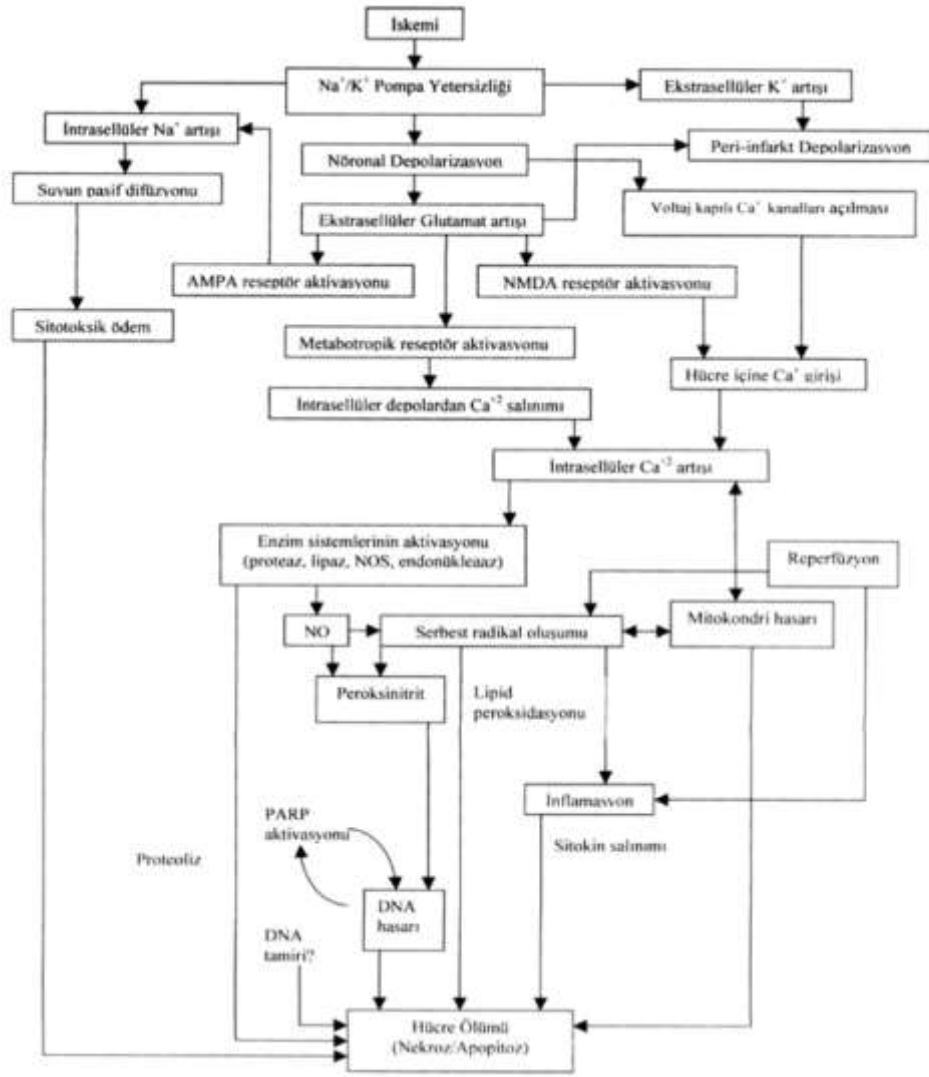
Bir serebral arter tıkanığında ve kan akışı azaldığında, beyinde nöronal elektriksel aktivite bozulur ve klinik semptomlar meydana gelmeye başlar. Bu kan akışı, ciddi şekilde bozulduğunda, beyinde geri dönüşümsüz beyin hasarı oluşmaya başlar. Ancak leptomeningeal anastomozlar veya Wills poligonu yoluyla kollateral kan akışı bir süre daha hücre canlılığını devam ettirir. Bu potansiyel olarak kurtarılabilen beyin dokusuna 'penumbra' adı verilir (1). Kollateraller ile penumbra dokusundaki metabolik aktivite canlılığını sürdürmeye devam eder. Yapılan reperfüzyon tedaviler ile penumbra dokusunda kan akımı yeniden sağlanmaya ve doku hasarı geri döndürülmeye çalışılır.

Ancak yeterli kollateral dolaşımı olmayan iskemik çekirdek olarak adlandırılan bölge geri dönüşü olmayan şekilde hasar görür (13).

Beyin iskemisi, sonunda hücre ölümüne yol açan bir dizi olayı başlatır; adenosin trifosfatın (ATP) tükenmesi, iyonik sodyum, potasyum ve kalsiyum konsantrasyonlarındaki değişiklikler, artan laktat, asidoz, serbest oksijen radikallerinin birikimi, hücre içi ödem ve proteolitik süreçlerin aktivasyonu ile sonuçlanır (14). İskemi sırasında ortaya çıkan elektriksel bozulmanın bir sonucu olarak, nöronal sinapslarda eksitator aminoasit glutamatın salınımı artar. Bu durum glutamat reseptörlerinin aktivasyonuna ve potasyum iyonlarının hücreden çıkmasına, sodyum ve kalsiyum iyonlarının girmesine izin veren iyon kanallarının açılmasına yol açar. Bu da bir dizi patolojik süreci başlatır. İskemik hasara karışan birincil glutamat reseptör alt tipi, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüdür. Ek olarak, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolproponik asit (AMPA) ve metabotropik glutamat reseptörlerinin bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu reseptörlerin aktivasyonu, membran depolarizasyonuna ve artan kalsiyum girişine yol açar.

Çok sayıda hücreyel sinyal yolu, artan kalsiyum seviyelerine yanıt verir ve glutamat reseptör stimülasyonundan kaynaklanan kalsiyum akışı, bunların aktivasyonuna yol açar. Sodyum iyonlarının akışı, hücreye su akışı ile dengelenerek ödeme yol açar. Sodyum akışı ayrıca astrosit glutamat taşıyıcıları tarafından normal glutamat alım sürecini tersine çevirerek glutamat salınımının artmasına neden olur (15). Artmış salınımı ve azalan alımının bir sonucu olarak, glutamat aşırı seviyelerde birikir ve sürekli uyarıya yol açar. Bu durum eksitotoksisite olarak adlandırılır. NMDA reseptör aktivasyonunun diğer bir etkisi de nitrik oksit üretimidir (14). Nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesi ve beyinde bulunan toplam nitrik oksit miktarı hipoksiye sekonder olarak artar. Nitrik oksit de yüksek oranda reaktif peroksinitrit üretmek için başka bir serbest radikal olan süperoksit ile reaksiyona girebilmektedir. Peroksinitrit, DNA'da tek sarmal kırılmalara neden olarak gerekli hayati enerjiyi tüketen DNA onarım enzimlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır (16). Ayrıca, deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarı apoptoz sürecini aktive ederek hücre ölümüne de yol açmaktadır. İskemi sırasında inflamasyonun oynadığı rol hem olumlu hem de olumsuz

sonuçlara yol açar. Bir yandan iskemik bölgeye kan akışında bir artışa neden olur ve bu da hücrelere hayati glikoz ve oksijen verebilir. Öte yandan, artan kan akışı bölgeye daha fazla kalsiyum verebilir ve bu da doku hasarının artmasına neden olabilir. Enflamasyon ayrıca aktive olmuş lökositlerin hasarlı dokuya göçüne neden olur (17). Bu lökositler hasarlı ve nekrotik dokuyu çıkarabilmesine rağmen, ek inflamatuvar hücreleri çekmek için sitokinleri de salgırlar. Şiddetli inflamatuvar koşullar altında, bu sitokinler toksik seviyelerde birikebilir. Serebral iskemi ve enfarktüs, etkilenen beyin dokusu ve kan damarlarının yapısal bütünlüğünün kaybına yol açar (14). Bu doku yıkımı ve nörovasküler bozulma sürecine kısmen çeşitli proteazların, özellikle de bazal laminadaki kollajenleri ve lamininleri bozan matriks metalloproteaz (MMP) salınması aracılık eder (20, 21). Damar bütünlüğünün kaybı, kan-beyin bariyerinin bozulmasına ve beyin ödemi gelişimine yol açar. Ayrıca damar bütünlüğünün kaybı, kan bileşenlerinin beyin parankimine ekstrasvazasyonuna izin vererek iskemik enfarktüsün hemorajik dönüşümüne neden olduğu ileri sürülmektedir (18) (Şekil 1).



Şekil 1: İskemik inme ve hücre ölümü (19)

2.3. İnme Sınıflandırılması

İskemik inme sınıflandırmasında ilk olarak Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) kullanılmış olup, bu sınıflandırma özellikle inmeyi klinik özelliklerinin yanı sıra radyolojik değerlendirmeleri (örneğin bilgisayarlı tomografi - BT) kullanarak kategorize etmeye çalışır (3). Bu sınıflandırmaya göre iskemik inmenin etiyolojisine göre 5 alt tipi belirlenmiştir (20) (Tablo 1).

İskemik inme hastalarının %25-30'undan kardiyak emboli, %15-20'sinden büyük damar hastalığı ve %25'inden küçük damar hastalığı sorumludur (21).

Tablo 1: TOAST sınıflaması

	TOAST sınıflaması
1	Büyük arter ateroskleroza
2	Kardiyoemboli
3	Küçük damar hastalığı
4	Diğer, sebebi belirlenmiş nadir nedenler
5	Belirlenemeyen nedenler (kriptojenik)

2.3.1. Büyük Arter Ateroskleroza

Büyük damarlar hem ekstrakraniyal (ana ve internal karotis, vertebral) hem de intrakraniyal arteriyel sistemi (Wills poligonu ve proksimal dallar) içerir. Ateroskleroz sonucu infarkt iki yolla gerçekleşir. Aterom plağı, arter lümeninde ciddi darlığa neden olacak şekilde büyüyebilir ya da hafif darlık üzerine oturan trombüs sebebiyle lümen ciddi şekilde daralır veya tıkanır. Büyük damar hastalığı nedenleri Tablo 2’de belirtilmiştir.

Klinik bulgularla birlikte iskemik alanı besleyen majör intrakraniyal veya ekstrakraniyal arterde ateroskleroza bağlı %50 den fazla stenoz varlığı ya da oklüzyon olmasıdır.

İntrakraniyal ve ekstrakraniyal damarsal görüntülemeler normal ise veya minimal değişiklikler gösteriyorsa, büyük arter ateroskleroza sekonder inmeden bahsedilemez. Diğer etyolojik nedenlerin dışlanması gerekir.

Tablo 2: Büyük damar hastalığı (intrakraniyal ve ekstrakraniyal) nedenleri

Büyük ekstrakraniyal damarları etkileyen patolojiler	Büyük intrakraniyal damarları etkileyen patolojiler
Ateroskleroz	Ateroskleroz
Diseksiyon	Diseksiyon
Takayasu Arteriti	Arterit/Vaskülit
Dev Hücreli Arterit	Enflamatuvar olmayan vaskülopati
Fibromusküler Displazi	Moyamoya sendromu
	Vazokonstriksiyon

2.3.2.Kardiyoemboli

Emboli, distal damarların tıkanmasına ve iskemiye neden olan vasküler sistemin başka bir yerinde oluşan pıhtı veya diğer materyali ifade eder (22). Kardiyoembolik infarkt tanısının temeli, kardiyak emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanmış olmasına dayanır.

Kardiyoembolik inmeler, transtorasik ve/veya transözofageal ekokardiyografik bulgulara dayalı olarak bilinen bir kaynağı olanlar ve olası bir kardiyak veya çıkan aort kaynağı olanlar olarak ikiye ayrılmaktadır (22, 23, 24). Örneğin koroner arter bypass greft (CABG) ile postoperatif nörolojik sekel insidansı yaklaşık %2-6'dır ve bunların çoğu inmeye bağlıdır (23).

Primer iskemik inme ile kompleks aortik aterosklerozun ilişkili olmadığı ve tekrarlayan inme için bir risk faktörü olduğu ile ilgili farklı görüşler vardır (24).

2.3.3. Küçük Damar Hastalığı

Küçük damar hastalığı, intraserebral arteriyal sistemi, özellikle distal vertebral arterden, baziler arterden, orta serebral arter ve Willis çemberinin arterlerinden kaynaklanan penetran arterleri etkiler. Bu damarların tıkanmasından kaynaklanan inme, laküner inme olarak adlandırılmaktadır. Laküner infarkt olarak adlandırılan bu grupta lipohyalinozis, mikroaterom plakları veya emboli nedenli perforan arter sulama alanında veya subkortikal 20 mm den küçük çaptaki infarktlar mevcuttur. Özellikle bazal ganglia, beyin sapı ve kapsüla internanın beslenmesinden sorumlu penetran arterlerde etkilenme olur.

Kortikal bulguların olmadığı, saf motor sendrom, saf duyuşal sendrom, sensorimotor sendrom, ataksik hemiparazi ve dizatri-beceriksiz el gibi klasik laküner sendromlar ile prezente olur (25).

Laküner infarkt tanısının temelini klinik olarak klasik laküner sendromlardan birinin varlığı; BT/Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) görüntülemeleri ile 20 mm'den küçük, derin infarkt görülmesi veya

incelemelerin negatif kalması ve diğer iskemik inme nedenlerinin (büyük damar ateroskleroza, kardiyak emboli kaynağı) dışlanmış olması oluşturmaktadır (26).

2.3.4. Diğer, sebebi belirlenmiş nadir nedenler

Ateroskleroza bağlı olmayan damarsal hastalıklar, hiperkoagülabilité veya hematolojik bozukluklar gibi nadir görülen inme sebepleri bu grupta sınıflandırılır. Nedeni gösterilmiş diğer nedenler alt grubuna dahil olması için kardiyak emboli ve büyük arter ateroskleroza kaynakları gibi etiyolojik nedenler dışlanmalıdır.

Orak hücreli anemi, arter diseksiyonu, polisitemi vera, fibromusküler displazi, esansiyel trombositoz, vaskülitler, heparine bağlı trombositopeni, moya moya hastalığı, protein C veya S eksikliği, çocuklukta fokal serebral arteriyopati, protrombin gen mutasyonu, Faktör V Leiden (aktive protein C'ye direnç) mutasyonu, antitrombin III eksikliği, antifosfolipid sendromu, hiperhomosisteinemi, CADASIL (serebral otozomal dominant arteriyopati ve subkortikal enfarktüs, lökoensefalopati), dissemine intravasküler koagülasyon, Fabry hastalığı, sinus ven trombozu, MSS enfeksiyonları nedenli inmeler bu grupta sınıflandırılır.

2.3.5. Belirlenemeyen nedenler (Embolic Stroke of Unknown Source “ESUS”)

Kapsamlı bir tanısal değerlendirmeye rağmen olası bir neden bulunmayan iskemik inme alt grubudur.

Kriptojenik inme ise bir etyolojik neden vardır ancak saptanamamıştır, eksik yapılan tetkik ve/veya 2 ayrı inme alt grubuna da dahil olan hastalar bu alt grupta sınıflandırılır.

2.4. İnme Risk Faktörleri

İnme için risk faktörü değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri olarak 2'ye ayrılır (Tablo 3). Araştırmacılar, hem inme riskini belirlemek hem de önleyici tedaviler için eşlikçi risk faktörlerini belirlemek amacıyla bazı skorlama sistemleri oluşturmuşlardır. Bunlardan en sık kullanılanı ve en çok

bilineni Framingham Stroke Risk Profile'dir. Bu skorlama; yaş, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi, diyabetes mellitus varlığı, sigara kullanımı, EKG'de sağ ventriküler hipertrofi, kardiyovasküler hastalık varlığı değerlendirilerek yaşa göre saptanmış 10 yıllık inme riskini tahmin etmede kullanılabilir (27).

Tablo 3: İskemik inme değiştirilemeyen/ değiştirilebilir risk faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri
Yaş	Hipertansiyon
Cinsiyet	Sigara
İrk/Etnik Köken	Diyabetes mellitus/hiperinsülinemi/glikoz intoleransı
Genetik/Aile öyküsü	Kardiyovasküler hastalıklar (Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı vb)
	Asemptomatik karotis stenozu
	Atriyal fibrilasyon
	Orak hücreli anemi
	Dislipidemi
	Abdominal Obezite
	Diyet/beslenme alışkanlığı
	Fiziksel inaktivite

Çok merkezli yapılan (22 merkezin katıldığı) INTERSTROKE çalışmasında tüm inme hastalarının %90'ının değiştirilebilir 10 risk faktörüyle ilişkili olduğu saptanmış olup bu risk faktörleri: HT, DM, sigara ve alkol tüketimi, diyet, fiziksel inaktivite, kardiyak nedenler, abdominal obezite, apolipoprotein B/A1 oranı ve psikososyal faktörlerdir (28).

İnme genel olarak yaşlılarda görülür ve 55 yaş üstünde inme riski artar (27).

Hipertansiyon inme için en önemli değiştirilebilir risk faktörlerindendir (29).

2.5. İnme Tanısı

İskemik inmede semptomların başladığı zaman çok önemlidir çünkü bu intravenöz tromboliz ve endovasküler trombektomi tedavisinin uygulanabilirliğinin ana belirleyicisidir.

Akut iskemik inme süpheli hastanın değerlendirilmesinde öncelikle intraserebral kanamayı dışlamak, nörolojik tabloya neden olan vasküler patolojiyi saptamak ve beyin hasarı derecesini belirlemek için kraniyal görüntüleme yapmak gerekmektedir. Kontrastsız kraniyal BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en sık kullanılan nörogörüntülemelerdir. Kraniyal BT hızlı görüntü elde edebilirliği ve hemoraji ekartasyonu yapabilmesi nedeniyle akut iskemik inmede en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olup, nörolojik muayene ile birlikte kontrastsız kraniyal BT görüntülemesinin birlikte değerlendirilmesi trombolitik tedavi endikasyonunu belirlemek için yeterlidir (30).

İntrakraniyal ve ekstrakraniyal vasküler yapıların hızlı ve noninvazif olarak değerlendirilmesi, büyük arter tıkanıklıklarında endovasküler trombektomi endikasyonunun saptanması amacıyla BT anjiyografi kullanılabilir (30). Manyetik rezonans görüntülemenin difüzyon ağırlıklı sekansı inme sonrası dakikalar içinde, yüksek sensitivite ve spesifite ile enfarktı saptayabilmektedir (31).

2.6. İnme Tedavisi

İskemik inmede nihai hedef, arteriyel tıkanıklığı (rekanalizasyon) hafifletmek ve beyin kan akışını (reperfüzyon) iyileştirerek nöronal hasarı azaltmaktır.

Akut iskemik inmede özellikle rekanalizasyon tedavilerinin amacı penumbra dokusunu kurtarmaktır.

AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) kılavuzlarına göre primer profilaksi, henüz inme geçirmemiş ancak

yüksek risk altındaki bireylerde iskemik inme riskini azaltmayı amaçlayan stratejiler dizisidir. Yaşam tarzı ve diyet değişikliği, hipertansiyon, diyabet ve lipid bozuklukları gibi risk faktörlerinin tedavisi, atriyal fibrilasyon veya diğer kardiyembolik risk taşıyan hastalarda, oral antikoagülan veya antiplatelet kullanımını içerir. İskemik inme tedavisinde sekonder profilaksi; emboli oluşumunu önlemek, stabil olmayan intraarteriyal (IA) tromboz nedenli inmelerde plak stabilizasyonunu sağlamak, kısmi oklüzyonlarda lümen açıklığını devam ettirmek amaçlanmaktadır. Bu amaca yönelik tedaviler; antiplatelet ajanlar, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri, vitamin K antagonisti, direkt trombin inhibitörü, direkt faktör Xa inhibitörleri gibi antikoagülan tedaviler ve karotis endarterektomisi/ karotis anjioplasti/ stent gibi endovasküler tedavilere ek olarak HT, DM, dislipidemi, sigara/alkol kullanımı, obezite, fiziksel inaktivite gibi değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik tedavilerdir (3).

Sekonder profilakside kullanılan AT tedaviler; aspirin, klopidoğrel, tikagrelor, gibi antiplatelet ajanlar, glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri; tirofiban ve eptifibatid , vitamin K antagonisti; varfarin, direkt trombin inhibitörü; dabigatran, direkt faktör Xa inhibitörü; rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban gibi antikoagülan tedavilerdir.

Kardiyembolik olmayan inmede, sekonder profilakside tek başına klopidoğrel veya asetil salisilik asit (ASA) önerilmekle birlikte yapılan çalışmalarda (POINT ve CHANCE), yakın zamanda GİA ve/veya minör inme geçiren arka sistem inmelerinde, ASA ve klopidoğrel ile 3 hafta süreli dual antiagregan tedavinin, tek başına ASA ile karşılaştırıldığında erken rekürren inme riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (32).

2.6.1.İntravenöz (IV) Trombolitik Tedavi; Akut iskemik inmeli hastalarda IV tromboliz amacıyla ilk denenen ajan olan streptokinaz ile elde edilen olumsuz sonuçlar sonrası, Alteplaz ile IV tromboliz, akut iskemik inmeli hastalar için onaylanmış tek sistemik reperfüzyon tedavisi haline gelmiştir (33). Alteplaz; doku plazminojen aktivatörü olarak (t-PA), plazminojeni plazmine çevirir, plazmin fibrini yıkar, sonuçta da pıhtı çözülerek rekanalizasyon sağlanır.

NINDS çalışmasında ilk 3 saatte t-PA uygulanmasının plaseboya göre üstün olduğu gösterilmiş, ECASS-3 çalışmasında bu süre ilk 4,5 saat olarak

güncellenmiştir (33, 34). İlk 4,5 saat içerisinde uygulanan IV t-PA, akut iskemik inme hastalarında klinik sonuçları önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (34). Akut iskemik inmede t-PA dozu; 0,9mg/kg olarak belirlenmiştir, hesaplanan miktarın %10'u bolus, %90'ı bir saat içerisinde intravenöz (IV) infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Bu tedavinin en önemli dezavantajları; sınırlı bir tedavi penceresi olması ve proksimal damar oklüzyonlarında düşük rekanalizasyon oranlarıdır. Proksimal damar oklüzyonu olan hastalarda uygulanan IV t-PA tedavisinin, yalnızca %13 ila %50 oranında erken reperfüzyonla sonuçlandığı gösterilmiştir (35).

2.6.2. Antiagregan Tedavi: İskemik inmede sekonder korumaya yönelik olarak antiagreganlar kullanılabilir. Sık kullanılan tedavi seçenekleri asetilsalisilik asit (ASA) (50-325 mg/gün arasında) ve klopidoğrel (75 mg/gün) olup belirli endikasyonlar dahilinde ikili antiagregan tedavi de uygulanabilmektedir (36). Daha önce de bahsettiğimiz gibi CHANCE ve POINT çalışmalarından sonra geçici iskemik atak ve minör inmede klopidoğrel ve asetilsalisilik asitin birlikte (dual antiplatelet) ilk 24 saatte başlanıp, erken dönemde kısa süreli kullanımı sonrası tek ilaç ile devam etme yaygın bir uygulama haline gelmiştir (32). Majör inmede dual antiplatelet tedavi intrakraniyal kanama riskini arttırdığı için önerilmemektedir. Akut koroner sendromda yaygın olarak kullanılan tedavilerden biri olan tikagrelor için henüz inme hastalarında yeterince çalışma mevcut değildir (37).

2.6.2.1. Asetilsalisilik Asit (ASA): ASA'nın temel etki mekanizması, COX-1 ve COX-2 (prostaglandin-PG-H sentaz-1 ve 2 olarak da adlandırılır) enzim aktivitelerini geri dönüşümsüz olarak inhibe etmesidir. Bu inhibisyon COX-1 enziminin 529. noktasındaki serinin (ser529), COX-2'de ise 516 noktasındaki serinin (ser516) asetillenmesi ile olmaktadır. Asetillenen enzimin aktivitesi geri dönüşümsüz olarak baskılamaktadır. Trombosit membranındaki fosfolipaz A₂ enziminin aktivasyonu sonrası, araşidonik asit (AA) salınımı artar. COX-1 ve COX-2 izoenzimleri AA'ı PGH₂'ye dönüştürürler. PGH₂ bir ara ürün olup, PGD₂, E₂ F_{2α}, I₂ ve Tx A₂'nin öncüsüdür. Sonuçta PG'lerin oluşumu ve bilinen en güçlü agregan ve vazokonstriktör ajan olan Tx A₂ oluşumu azalmaktadır. ASA, COX-1'i COX-2 göre daha fazla inhibe eder. COX-1

trombositlerde, COX-2 ise inflamatuvar yanıt gösterebilen hücrelerde daha fazla oranda bulunmaktadır. COX izoenzimlerin inhibisyonu ASA dozu ile ilişkilidir. Düşük doz ASA COX-1'i inhibe edebilirken, COX-2'nin inhibisyonu için ise yüksek dozlar gerekmektedir. ASA antiagregan ve antiinflamatuvar dozunun farklı olması bundan kaynaklanmaktadır (38). Sağlıklı bireylerde 100 mg tek doz ASA, Tx A₂ oluşumunu %80 oranında azaltır. Tek doz ASA, 5-6 gün sonra trombositlerin %50'sinden fazlasında inhibisyon ortadan kalkmaktadır. Çünkü trombositlerin her gün %10'u yenilenmektedir (39).

2.6.2.2.Klopidogrel: Klopidogrel, trombositlerin ADP aracılığı ile uyarılmasını inhibe eder. Bilindiği gibi, ADP en önemli trombosit uyarıcı ajanlarından biridir. Trombosit yüzeyinde üç adet purinerjik reseptör vardır (P2X1, Y1 ve Y12). P2Y12 tienopiridinler için hedef molekül olup, tiklopidin ve klopidogrel her ikisinde bu reseptörü geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Görüldüğü gibi, arazidonik asit metabolizması ile ilişkisi olmayıp, ASA'nın etki mekanizmasından bağımsızdır. Aktive olabilmesi için karaciğerde metabolize olması gerekir. Yarılanma ömrü ortalama 8 saattir. Doza bağımlı olarak ADP aracılıklı trombosit inhibisyonu yapar. 400 mg oral yükleme dozu ile 2 saat içinde trombositlerin yaklaşık %40'ı inhibe olur. Geri dönüşümsüz inhibisyon yaptığından düşük ve tekrarlayan dozlarda alındığında ortalama 4-6 gün sonra yeterli trombosit inhibisyonu sağlanabilmektedir. Günde 50, 75 veya 100 mg kullanıldığında, eşit oranda trombosit inhibisyonu görüldüğünden, günlük doz için bir kez 75 mg önerilmektedir (39).

2.6.3.Antikoagülan Tedavi: Antikoagülan ilaçlar venöz ve arteriyel tromboembolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılır. Kardiyembolik olduğu gösterilmiş inmeli hastalar için antikoagülan tedavi ilk seçenektir. Son yıllarda, direkt trombin inhibitörleri ve direkt Faktör 10a inhibitörlerini içeren non-vitamin K oral antikoagülanların kullanıma girmesiyle inme tedavi seçeneklerinde artış gözlenmiştir. Bu seçenekler arasında dabigatran, apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban yer almaktadır. Mekanik protez kapak, orta ve şiddetli mitral darlık, gebelik, aktif kanaması olanlar, ileri evre böbrek yetmezliği ve diyaliz hastaları, şiddetli karaciğer yetmezliği ve

antifosfolipid sendromunda DOAK'ların endikasyonu yoktur. Bu durumlarda uygun seçenek vitamin K antagonisti olan varfarindir (40).

2.6.3.1.Varfarin: Varfarin dünyada en çok kullanılan oral antikoagulan olup vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerini (II, VII, IX, X) ve vitamin K bağımlı koagülasyon inhibitörlerini (protein C ve S) bloke eder. Varfarin oral alındıktan sonra 90 dakikada maksimal kan konsantrasyonuna ulaşır ve yarılanma süresi 36-42 saattir (1, 4, 7, 14). International Normalized Ratio (INR) en az 2 gün terapötik aralıkta olana kadar heparin ya da DMAH birlikte verilmelidir. Varfarin tedavisini izlemeye INR standart hale gelmiştir. INR varfarin dozunu terapötik aralıkta tutmak için haftada 2-3 kez, sabit dozu belirlemek için birkaç hafta haftalık ve daha sonra da 4 hafta aralıklarla kontrol edilmelidir. Uzun dönem varfarin tedavisi sırasında invaziv ya da cerrahi girişim gerektiği durumlarda değişik antikoagülasyon önerileri son kılavuzlarda sunulmuştur. Amerikan Kardiyoloji komitesi (ACC)/ Amerikan Kalp Derneği (AHA)/ Amerikan Göğüs Doktorları Topluluğu (ACCP)/ Kalp Ritim Derneği (HRS) düşük kanama riski nedeniyle dental, dermatolojik ve bazı oküler prosedürlerde antikoagulanların veya antiplatelet ajanların perioperatif olarak kullanılmaya devam edilmesini önermektedir (41).

2.6.3.2.Dabigatran: Dabigatran, lipofobik bir ön ilaç olan dabigatran eteksilatin aktif halidir. Yarışmalı ve geriye dönüşümlü olarak hem serbest hem de pıhtıya bağlı trombine bağlanır ve prokoagulan etkisini inhibe eder. Pik etkisi 2 saatte ortaya çıkar ve yarı ömrü 12-17 saattir. Oral biyoyararlanımı %6'dır ve kalanı feçes ile atılır. Bu yüzden gastrointestinal kanama ve dispepsi diğer DOAK ve vitamin K antagonistlerine göre daha fazladır. Karaciğerde aktif metabolitine dönüşür ve aktif halinin % 80'i böbrekten atılır. Direkt trombin inhibitörü olarak etki ettiğinden protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ), trombin zamanı (TZ) ve ekarin trombin zamanında (eTZ) uzamaya yol açar. Nonvalvular AF'de önerilen doz günde 2 kez 150 mg iken kreatinin klirensi 15-30 mL/dak olan kişilerde günde 2 kez 75 mg'dır (40). Tromboemboli tedavisinde, öncesinde 5-10 gün parenteral antikoagulan tedavi kullanılmış olan hastalarda günde 2 kez 150 mg dozunda

önerilir. Total diz ve kalça artroplastisi sonrası venöz tromboemboliyi (VTE) önlemede önerilen doz ilk gün 110 mg daha sonra 220 mg/gün'dür (42).

2.6.3.3.Apiksaban: Apiksaban, faktör Xa adı verilen bir enzimi inhibe ederek çalışır. Faktör Xa, pıhtılaşma kaskadında protrombinin trombine dönüşümünde merkezi rol oynar. Trombin, fibrinojenin fibrin adı verilen pıhtılaşma ağını oluşturmaya yardımcı olur ve bu süreç kanın pıhtılaşmasında kritik bir adımdır. Apiksaban, faktör Xa'nın aktivitesini engelleyerek bu süreci durdurur, böylece trombin üretimi azalır ve kan pıhtısı oluşumu engellenir (43). Apiksaban, tromboembolik olayların önlenmesi amacıyla kullanılır, özellikle atriyal fibrilasyonlu (AF) hastalarda inme riskini azaltmak ve derin ven trombozu (DVT) ile pulmoner emboli (PE) tedavisinde etkilidir. Ayrıca, ortopedik cerrahi sonrası VTE'yi önlemek için de reçete edilir. Apiksabanın kullanımıyla ilgili olarak Peterson ve arkadaşları tarafından yapılan klinik çalışmada ilacın varfarin ile karşılaştırıldığında daha düşük kanama riski sunduğunu ve etkinliğinin benzer olduğunu göstermiştir (43). Apiksaban, AF'si olan hastalarda önerilen standart dozu günde 2 kez 5 mg'dır. 80 yaş ve üzeri ve/veya vücut ağırlığı 60 kg'dan düşük ve/veya serum kreatinin seviyesi 1,5 mg/dL ve üzerinde olan hastalarda günde 2 kez 2,5 mg'dır (44).

2.6.3.4.Rivaroksaban: Rivaroksaban, oral bir direkt faktör Xa inhibitörü olarak, tromboembolik olayların önlenmesinde kullanılan bir antikoagülan ilaçtır. Etki mekanizması, faktör Xa enzimine bağlanarak bu enzimin pıhtılaşma kaskadındaki rolünü engellemeye dayanır. Faktör Xa, pıhtılaşma sisteminde protrombinin trombine dönüşmesini sağlar; trombin ise fibrin oluşturarak pıhtı oluşturur. Rivaroksaban, faktör Xa'yı inhibe ederek trombin üretimini ve dolayısıyla fibrin oluşumunu engeller, böylece pıhtılaşma sürecini durdurur. Rivaroksaban hem serbest faktör Xa'yı hem de pıhtıya bağlı faktör Xa'yı inhibe eder. Ayrıca protrombinaz kompleksinin aktivitesini de bloke eder, bu da pıhtılaşma sürecini daha geniş bir açıdan durdurur (45). Rivaroksabanın biyoyararlanımı doz bağımlıdır ve büyük ölçüde karaciğer ve böbrek yoluyla atılır. İlacın farmakokinetik özellikleri, doz ve yaşa bağlı olarak değişebilir. Rivaroksabanın önerilen standart dozu günde tek doz 20 mg'dır. Kreatinin klerensi (CrCl) 15-50 mL/dakika arasında olan hastalar için

dozaj günde bir kez 15 mg olarak önerilir. CrCl 15 mL/dakikanın altında olan hastalarda kullanımı önerilmez (44).

2.6.3.5.Edoksaban: Oral bir direkt faktör Xa inhibitörü olan antikoagülan bir ilaçtır. Faktör Xa, pıhtılaşma kaskadında trombin oluşumunda önemli bir rol oynar; trombin, fibrinojeni fibrine çevirerek kanın pıhtılaşmasını sağlar. Edoksaban, serbest faktör Xa'yı, pıhtıya bağlı faktör Xa'yı ve protrombinaz kompleksinin aktivitesini inhibe eder. Bu inhibisyon trombin üretimini engeller ve pıhtı oluşumunu durdurarak tromboembolik olayların önlenmesini sağlar (46). Edoksabanın standart kullanım dozu günde 1 kez 60 mg'dır. Kreatinin klerensi (CrCl) 15-50 mL/dak arasında ise ve/veya vücut ağırlığı 60 kg'dan az ise ve/veya güçlü P-glikoprotein inhibitörleri (örneğin verapamil, kinidin, dronedaron gibi ilaçlar) ile birlikte kullanılıyorsa günde bir kez 30 mg kullanılması önerilir (44).

2.6.4.Köprüleme Tedavisi: Köprüleme tedavisi, varfarin kesildiğinde ve antikoagülasyon etkisi terapötik aralığın dışında olduğunda, ameliyat/prosedür sırasında 10-12 gün boyunca deri altı enjeksiyon yoluyla verilen kısa etkili bir kan sulandırıcı tedavidir. Genellikle DMAH ile uygulanır. Köprüleme tedavisi hastaların inme gibi emboli geliştirme riskini azaltmayı amaçlar ancak aynı zamanda hastaların ameliyattan sonra potansiyel olarak kanama komplikasyonu geliştirme riskini arttırabilir.

Diş çekimi, kök tedavisi gibi küçük diş tedavilerinde varfarinin durdurulmasına gerek olmayabilir. Bazı diş hekimleri işlem öncesi ve sonrasında traneksamik asit içeren özel bir gargara almaları koşuluyla varfarin tedavisine devam edilmesine izin verirler. Küçük cilt prosedürleri veya katarakt ameliyatı geçiren hastalarda, minimal kanama olduğundan varfarinin kesilmesine gerek yoktur (47).

Köprüleme tedavisinin hangi hastalara uygulanması gerektiğinin aydınlatılması için son zamanlarda yapılan BRIDGE çalışması, kimlerin bu tedavi ihtiyaç duyup kimlerin duymadığı ile ilgili sınıflandırmada yardımcı olmaktadır (48).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Toplumda iskemik inmenin görülme sıklığı tüm inmelerin %85-90' ıdır ve iskemik inmelerin ilk 5 yıl içinde %19,4' ü rekürren inme olarak tekrarladığı saptanmıştır (48). AT ilaçların kesilmesi, önemli sayıda akut, ilk veya rekürren iskemik inmelerle ilişkilidir. AT ilaçların kesilmesi, birkaç ay içinde iskemik inme ve diğer trombotik olayların görülme sıklığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda, primer veya sekonder profilaksi amacıyla başlanan AT tedavilerin kesilmesi sonucunda inme sıklığının, inmenin gelişme süresinin belirlenmesi ve ilaç kesimi olmaksızın gelişen inmelerle ve AT ilaç kullanmaksızın ilk kez inme geçiren hastalar ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan onay alınmıştır (Etik kurul no: 25.04.2024.0206).

3.2.Çalışma Grubu

Çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde 01.01.2019-01.04.2024 tarihleri arasında iskemik inme veya GİA tanıları ile yatan hastalar dahil edildi. Birinci grup AT ilaç bırakma sonrası ilk kez veya rekürren iskemik inme ve/ya GİA geçiren 200 hasta (Grup 1), ikinci grup hasta düzenli AT ilaç kullanıyorken ilk kez veya rekürren iskemik inme ve/ya GİA geçiren 150 hasta (Grup 2) olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak, belirlenen tarihler arasında istatistiksel olarak yeterli sayıda olan, hiç bir AT ilaç kullanmıyorken ilk kez iskemik inme ve/ya GİA geçiren 150 hasta (Grup 3) dahil edildi.

3.3.İskemik inme ve GİA tanısı

Tüm hastaların nörolojik öyküsü, demografik verileri, komorbid hastalıkları, ayrıntılı nörolojik muayene bulguları ve tetkik sonuçları kaydedildi. Lezyon lokalizasyonu hastane yatışlarında çekilmiş olan beyin BT ve difüzyon MRG ile belirlendi.

İskemik inme etiyolojisi “Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Denemesi” (TOAST) kriterlerine göre sınıflandırıldı (21). İskemik inme tanısı

ile yatırılan hastaların günlük aktivitelerindeki engellilik veya bağımlılık derecesini ölçmek için bazal ve taburculuk anındaki modifiye rankin skalası (mRS) (Tablo 5) ve inme ağırlığını ölçmek için Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS) (Tablo 6) kullanıldı (49, 50). Modifiye Rankin Skalasına göre skoru 6 olan hastalar mortal kabul edildi.

Analiz için hastalar üç gruba ayrıldı:

- 1) *Birinci grup*, AT ilaç kesimi sonrası inme veya GİA geçiren hastalar (Grup 1),
 - 2) *İkinci grup* AT ilacını düzenli kullanıyorken inme veya GİA geçiren hastalar (Grup 2)
 - 3) *Üçüncü grup* (kontrol grubu) ise herhangi bir AT ilaç kullanmıyorken ilk kez inme geçiren hastalar (Grup 3) olarak sınıflandırıldı.
- Grup 1 ve 2 de ilk kez veya rekürren inme/ GİA geçiren hastalar bulunuyorken, kontrol grubunda sadece ilk kez inme/ GİA geçiren hastalar mevcuttu.

Kullanılan AT ilaçların sınıflaması:

Hastaların kullandığı antiagregan ilaçlar; ASA, klopidoğrel, dual antiplatelet (ASA+klopidoğrel),

Hastaların kullandığı antikoagölan ilaçlar ise varfarin sodyum, direkt oral antikoagölanlar (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, dabigatran), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olarak sınıflandırıldı.

Antitrombotik ilaç kullanım nedeni ve süresi, ilacın bırakılma nedeni ve inme gelişmesine kadar geçen süre kayıtlandı.

Hastaların ilaç kullanım nedenleri;

- a) Endikasyonlu ve
- b) Endikasyonsuz olarak sınıflandı.

Endikasyonlar; SVO, KAH, hem SVO hem de KAH öyküsü olması, periferik arter hastalığı (PAH), derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli gibi nedenler olarak kabul edildi. Uzman hekim önerisi olmadan AT ilaç kullanan hastalar endikasyonsuz olarak sınıflandı.

AT ilaç kesilme nedenleri;

- a) Periprosedürel
- b) Kanama (intrakraniyal ve/ya sistemik kanama)
- c) Bireysel sebepler (unutma, uyumsuzluk, ilaca ulaşamama vb.)

olarak sınıflandırıldı

Büyük cerrahi, küçük müdahaleler, diş çekimi, endoskopi-kolonoskopi gibi invaziv işlemler öncesi ilaç kesimi nedenleri periprosedürel işlemlere dahil edildi. Bireysel sebeplerle ilaç kesilme nedenleri ise hasta uyumsuzluğu, finansal, ilaca ulaşamama, unutma olarak belirlendi.

Hastaların ilaç bırakma süreleri; 1-7 gün, 8-30 gün, >30 gün olarak sınıflandı.

DAHİL OLMA KRİTERLERİ

1. 18 yaş üstü hastalar (grup 1,2,3),
2. Geçirilmiş inme sonrası antitrombotik tedavi başlanan ancak ilacın herhangi bir nedenle kesilmesi sonrası iskemik inme ve/veya GİA geçiren hastalar (grup 1),
3. İnme dışı nedenlerle antitrombotik tedavi başlanan ve herhangi bir nedenle ilaç kesimi sonrası iskemik inme ve/veya GİA geçiren hastalar (grup 1),
4. Antitrombotik tedavi düzenli kullanırken rekürren iskemik inme veya GİA geçiren hastalar (grup 2),
5. Herhangi bir antitrombotik tedavi kullanmıyorken iskemik inme/GİA geçiren hastalar (grup 3) çalışmaya dahil edildi.

DIŞLAMA KRİTERLERİ

1. 18 yaş altı hastalar
2. Gebe hastalar
3. Hemorajik inmeler çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Veri Toplama Araçları

Tüm hastaların nörolojik öyküsü, demografik verileri, komorbid hastalıkları, ayrıntılı nörolojik muayene bulguları ve tetkik sonuçları veri kayıtları ayrıntılı incelenerek dosyaya kayıtlıdır. Lezyon lokalizasyonu daha önce çekilmiş olan beyin BT ve difüzyon MRG ile belirlendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, inme risk faktörleri retrospektif olarak incelendi. Vasküler ve komorbid risk faktörleri güncel tanımlamaları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Hastaların kardiyak durumları yatış sırasında rutin olarak yapılan EKG, EKO, 24 saat ritm holter EKG sonuçlarına bakılarak değerlendirildi ve sonuçlar dosyaya kayıtlıdır.

Tablo 4: İnme Komorbid ve Vasküler Risk Faktörleri

KOMORBİD RİSK FAKTÖRLERİ	
HİPERTANSİYON (HT)	HT öyküsü olması veya izlemde sistolik kan basıncı (SKB) ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olması (49),
DİABETES MELLİTUS (DM)	DM öyküsü olması veya açlık glukozunun ≥ 126 mg/dl olması ve/veya rastlantısal plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl ve/veya HbA1c ≥ 6.5 olması (50),
HİPERLİPİDEMİ (HL)	HL öyküsü olması veya total kolesterol > 200 mg/dl ve/veya düşük dansiteli lipoprotein (LDL) > 130 mg/dl ve/veya trigliserid (TG) > 180 mg/dl olması (51),
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ (KBY)	KBY öyküsü olması veya izlemde en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m ² 'nin altına inmesi (52),
AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ (ABY)	ABY öyküsü olması veya son 48 saat içerisinde serum kreatin düzeyinde $0,3$ mg/dl artış ya da bazal düzeyin $\%50$ 'sinden fazla artış, idrar çıkışının $0,5$ ml/kg/saat in altında olması (52),

VASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ	Periferik arter hastalığı (PAH), sigara kullanımı, alkol kullanma, geçirilmiş inme öyküsü varlığı (36),
KARDİYOVASKÜLER HASTALIK ÖYKÜSÜ	Aşağıdakilerden en az biri veya daha fazlası varlığı olarak tanımlandı: • Miyokard enfarktüsü, • Koroner anjiyoplasti, • Konjestif kalp yetmezliği (KKY), • Koroner arter bypass greft ameliyatı, • Mekanik kapak replasmanı (MVR) öyküsü olanlar, • Kardiyak pacemaker-implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) öyküsü ve • Bilinen atriyal fibrilasyonu olan hastalar olarak tanımlandı (36).

Tablo 5: Modifiye Rankin Skalası(mRS)

PUAN	TANIM
0	Tamamen normal
1	Semptomlar olmasına rağmen iş görmezlik olmaması: Tüm günlük aktiviteleri yapabilir
2	Hafif iş görmezlik: Tüm aktiviteleri yerine getiremez ancak yardımsız yaşayabilir
3	Orta derecede iş görmezlik: Desteksiz yürüyebilir ancak başka aktivitelerde yardıma ihtiyaç duyabilir
4	Orta-ağır derecede iş görmezlik: Desteksiz yürüyemez ve diğer aktivitelerde yardıma ihtiyacı vardır
5	Ağır iş görmezlik: Yatağa bağımlı, sürekli bakıma ihtiyacı var
6	Ölüm

Tablo 6: Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği (NIHSS)

1a- Bilinç Düzeyi	Uyanık	0
	Hafif uyarıya hemen cevap veriyor	1
	Israrlı veya güçlü veya ağrılı uyarana cevap veriyor	2
	Cevapsız veya sadece refleks cevabı var	3
1b-Bilinç Düzeyi Soruları (Kaç yaşındasın?, hangi aydayız?)	İki soruya doğru cevap	0
	Bir soruya doğru cevap (veya entübe, dizatri, dilimizi bilmiyor)	1
	İki soruya yanlış cevap, afazik veya koma	2
1c-Bilinç Düzeyi Emirleri (Gözlerini aç kapa, sağlam eli aç kapa)	İkisini de yapıyor	0
	Birisini yapıyor	1
	Hiçbirisini yapamıyor	2
2- Bakış	Normal	0
	Parsiyel bakış parezisi, bir veya iki gözdebakış	1
	parezisi	2
	Gözlerde zorlu deviasyon, total parezi (okülosefalik refleks ile düzelme yok)	
3- Görme Alanı	Vizüel kayıp yok	0
	Parsiyel hemianopsi	1
	Komplet hemianopsi	2
	Bilateral hemianopsi veya körlük (kortikal körlük dahil)	3
4- Fasiyal Parezi	Yok, simetrik hareket ediyor	0
	Hafif parezi, nazolabial oluk silik, asimetrik gülümseme	1
		2
	Alt yüz parsiyel parezi (tam/tama yakın)	3
	Yüzün üst ve altında tek taraflı tam parezi veya çift taraflı veya koma	

5- Motor (Kollar) Oturarak 90°, yatarak 45° (10 sn. havada tutulur) 5a: Motor sol kol 5b: Motor sağ kol	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz	1
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
	Hiç hareket yok	4
	Ampute	X
6- Motor (Bacaklar) Yatarak 30°'de 5 saniye havada tutulur 6a: Motor sol bacak 6b: Motor sağ bacak	Normal	0
	Tutuyor ama tam değil (düşse de yatağa çarpmaz	1
	Yerçekimine direnemiyor (yatağa düşer ve çarpar)	2
	Minimal hareket var	3
	Hiç hareket yok	4
	Ampute	X
7- Ataksi	Yok	0
	Tek ekstremitede var Üst ve alt ekstremitede var	1
	Değerlendirilemiyor	2
		X
8-Duyu	Normal	0
	Hafif-orta şiddette tek taraflı kayıp ama hasta dokunuşu hissediyor veya afazikveya uyanıklık bozukluğu	1
	Tek taraflı tam kayıp(hasta dokunuşu bile algılamıyor)	2
	veya iki taraflı duyukaybı veya yanıt vermiyor veya kuadriplejik veya 1a=3	
9- Konuşma	Normal	0

	Hafif-orta şiddette afazi (zor ama kısmen bilgi alışverişi var)	1
	Ağır afazi (hiç bilgi alış verişi yok)	2
	Sözel ifade ve anlama yok veya komada	3
10- Dizartri	Yok	0
	Hafif-orta şiddette dizartri, anlaşılıyor	1
	Anlaşılmaz artikülasyon, anartri veya mutizm	2
11- İhmal	Yok, değerlendirilemedi (görme kaybı varsa duysal söndürme olmamalı)	0
	Tek modalitede söndürme	1
	Birden fazla modalitede ihmal	2

3.5.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 29 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama $\pm$ standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve kartiller arası uzaklık değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Grupların varyans homojenliği Levene testi ile analiz edildi. Sayısal değişkenler için iki grup karşılaştırmaları verilerin normal dağılım göstermesi durumunda bağımsız örneklerde t testi, normal dağılım göstermemesi durumunda Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler için ikiden fazla grup karşılaştırmaları verilerin normal dağılım göstermesi durumunda tek yönlü varyans analizi, normal dağılım göstermemesi durumunda Kruskal-Wallis analizi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak, Kruskal Wallis analizinde Dunn-Bonferroni testi kullanıldı. Grupların kategorik değişkenler ile karşılaştırılmasında kıkare analizlerinden (Pearson kıkare, Fisher-Freeman-Halton exact test, Yates kıkare, Fisher exact test) yararlanıldı. Kıkare analiz sonuçlarının önemli bulunması durumunda alt grup analizleri Bonferroni düzeltmeli iki oran Z testi ile yapıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Nöroloji Kliniğinde yatarak tetkik edilen toplam 500 iskemik inme ve GİA tanılı hasta (grup 1,2,3) dahil edildi. Hastalardan 200'ü antitrombotik ilaç bırakma sonrası serebrovasküler hastalık ile takipli grup 1 hastaları, 150'si düzenli antitrombotik ilaç kullanıyorken ilk kez veya rekürren inme geçiren grup 2 hastaları ve 150'si herhangi bir antitrombotik tedavi kullanmıyorken iskemik inme veya geçici iskemik atak tanısı ile takipli kontrol grubu olarak grup 3 hastalarından oluşmaktaydı. Hastaların 476'sında (%95,2) iskemik inme, 24'ünde (%4,8) GİA tanısı mevcuttu.

Tablo 7: Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri, üç grup bir arada verilmiştir.

	İstatistikler	
Değişkenler	<i>n</i>	%
Cinsiyet, <i>n</i> (%)		
Erkek	295	59,0
Kadın	205	41,0
Yaş (mean±SD) [median (min yıl-max yıl)]		
	69,1±12,5 [70 (21-98)]	
Tanı, <i>n</i> (%)		
İskemik inme	476	95,2
GİA	24	4,8
İlaç bırakma süresi kategorisi, (<i>n</i>=200) (%)		
1-7 gün	137	68,5
8-30 gün	33	16,5
>30 gün	30	15,0
Kullanılan AT ilaç türü, <i>n</i> (%) (<i>n</i>=350)		
Antiagregan	252	72,0
Antikoagülan	98	28,0

Kullanılan AT ilaçlar (n=350) (%)		
ASA	158	45,1
Klopidogrel	45	12,8
Dual antiagregan	49	14,0
Varfarin	37	10,5
DOAK	60	17,1
DMAH	1	0,2
DM	234	46,8
HT	332	66,4
HL	121	24,2
KAH	176	35,2
AF	108	21,6
MVR	7	1,4
ABY/KBY		
ABY	32	6,4
KBY	49	9,8
ABY+KBY	5	1,0
Sigara	248	49,6
Hastane yatış süresi (mean±SD) [median (min gün-max gün)]	10,2±8,9 [7 (1-80)]	
Yoğun bakım yatış süresi (mean±SD) [median (min gün-max gün)]	8,2±10,2 [4 (1-60)]	
Servis yatış süresi (mean±SD) [median (min gün-max gün)]	7,8±4,2 [7 (1-32)]	
Yatış anındaki NIHSS (mean±SD) [median (min-max)]	4,48±4,76 [3 (0-28)]	

Giriş mRs (mean±SD) [median (min-max)]	2,40±1,53 [2 (0-5)]	
Çıkış mRs (mean±SD) [median (min-max)]	2,01±1,79 [2 (0-6)]	
Mortalite, n (%)	39 (7,8)	
TOAST sınıflaması (n=500)		
Büyük arter ateroskleroza	259	51,8
Kardiyoemboli	101	20,2
Küçük damar hastalığı	75	15,0
Diğer, sebebi belirlenmiş nadir nedenler	36	7,2
Belirlenemeyen nedenler	29	5,8
Hasta grupları		
Grup 1-AT ilacı bırakan inme geçiren	200	40,0
Grup 2-AT ilaç düzenli kullanırken inme geçiren	150	30,0
Grup 3-AT ilaç kullanmayan inme geçiren	150	30,0
İnme rekürrensi		
İlk inme	247	49,4
Tekrarlayan inme	253	50,6
Antiagregan-antikoagülan	kullanım	nedeni
<i>(n=350)</i>		
SVO	134	38,2
KAH	60	17,1
SVO+KAH	119	34,0
Diğer nedenler	6	1,7
Kendi isteği ile	31	8,8
İlaç bırakma nedeni (n=200)		
Periprosedürel	43	21,5

Kanama Komplikasyonu	15	7,5
Bireysel Sebepler	142	71,0

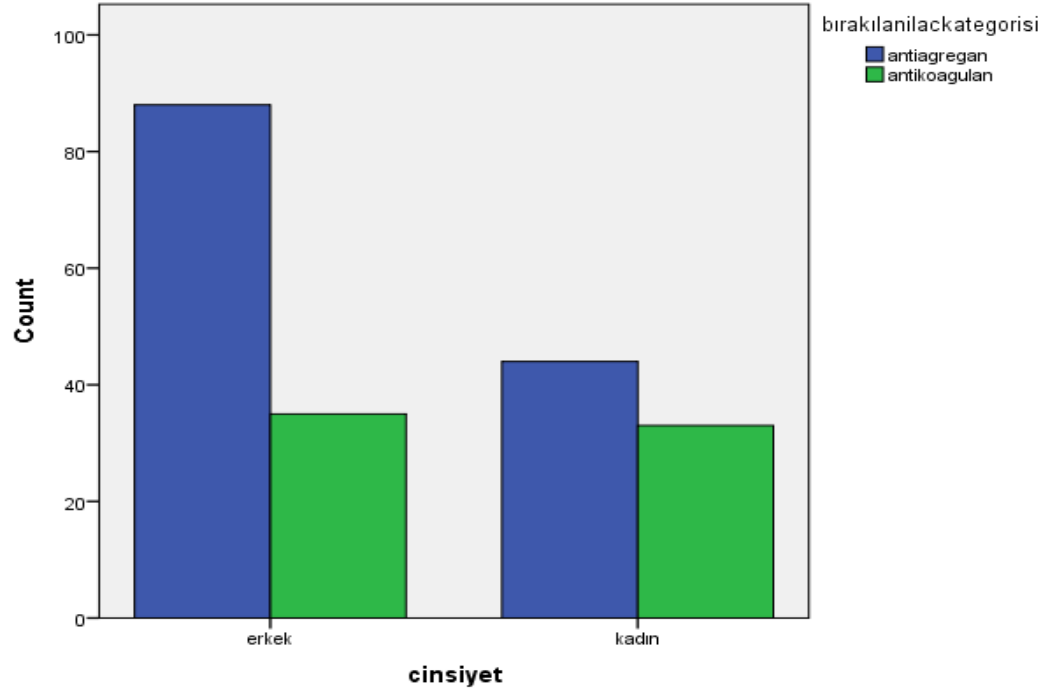
Bırakılan ilaç (n=200)

ASA	79	39,5
Klopidogrel	21	10,5
Dual antiagregan	32	16,0
Varfarin	28	14,0
DOAK	39	19,5
DMAH	1	0,5

Bırakılan ilaç kategorisi (n=200)

Antiagregan ilaç	132	66,0
Antikoagülan ilaç	68	34,0

n: Hasta sayısı, %: Yüzde değer, Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma [*medyan (min-max)*] değerleri olarak verilmiştir. Kısaltmalar; GİA: Geçici İskemik Atak, AT:Antitrombotik, ASA: Asetilsalisilik Asit, DOAK:Direkt Kuşak Antikoagülan, DMAH:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, DM:Diyabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, HL:Hiperlipidemi, KAH:Koroner Arter Hastalığı, AF:Atrial Fibrilasyon, MVR:Mekanik Kapak Replasmanı, ABY:Akut Böbrek Yetmezliği, KBY:Kronik Böbrek Yetmezliği, mRS:Modifiye Rankin Skalası, SVO:Serebrovasküler Olay.



Şekil 2: AT ilaç bırakan hastaların (Grup 1) cinsiyete göre dağılımı

Çalışmada 295 (%59,0) erkek ve 205 (%41,0) kadın olmak üzere toplam 500 hasta mevcuttu . Şekil 2’de AT ilaç bırakan hastaların cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir. Hastaların yaşları 21-98 yıl aralığında idi ve yaş ortalaması $69,1 \pm 12,5$ yıl saptandı. Medyan antiagregan/antikoagulan kullanım süresi 36 aydı. DM tanılı hasta sayısı 234 (%46,8), HT tanılı hasta sayısı 332 (%66,4), HL tanılı hasta sayısı 121 (%24,2), KAH tanısı olan hasta sayısı 176’ydı (%35,2). Hastaların 108’inde (%21,6) AF, 7’sinde (%1,4) MVR, 49’unda (%9,8) KBY mevcuttu. Sigara kullanan hasta sayısı 248’di (%49,6). Tüm hastaların 39’u (%7,8) mortal seyretti. TOAST sınıflamasına göre hastaların 259’unda (%51,8) büyük arter aterosklerozu, 101’inde (%20,2) kardiyemboli, 75’inde (15,0) küçük damar hastalığı, 36’sı diğer, sebebi belirlenmiş nadir nedenler, 29’u (%5,8) belirlenemeyen nedenler olarak belirlendi. Tekrarlayan inme 253 (%50,6) hastada mevcuttu. SVO nedeni ile 134 (%38,2) hasta, SVO ve KAH birlikteliği ile 119 (%34,0) hasta, 31 (%8,8) hasta ise herhangi bir endikasyon olmadan AT tedavi kullanmıştı. Herhangi bir endikasyon olmadan AT ilaç kullanan 31 hastanın 28’i 1.grupta, 3 hasta ise 2.grupta yer alıyordu. Kullanılan ilaçların 158’i (%45,1) ASA, 60’ı (%17,1) DOAK, 37’si (%14,0) dual antiagregan, 37’si (%10,5) varfarin ilacı idi. İlacı bırakma nedenleri arasında; 43 hasta

periprosedürel nedenlerle ilaç bırakmıştı, bu hastalardan 22'si diş çekimi öncesinde, 21 hasta büyük cerrahi-endoskopi-küçük müdahale gibi girişimsel işlemler öncesinde AT ilacı bırakmıştı. AT ilaç kullanan hastaların 132'si (%66,0) antiagregan ilaç, 68'i (%34,0) antikoagülan ilacını bırakmıştı. 137 hasta 1-7 gün arasında, 33 hasta 8-30 gün arasında, 30 hasta ise 30 günden daha uzun süre içinde kullanmakta olduğu ilacı bırakmıştı. İlaç bırakma aralığı 1-365 gün ($36,14 \pm 6,07$) idi. Çalışmaya alınan tüm hastaların (Grup 1,2 ve 3) demografik verileri ve klinik özellikleri Tablo 7 de sunulmuştur.

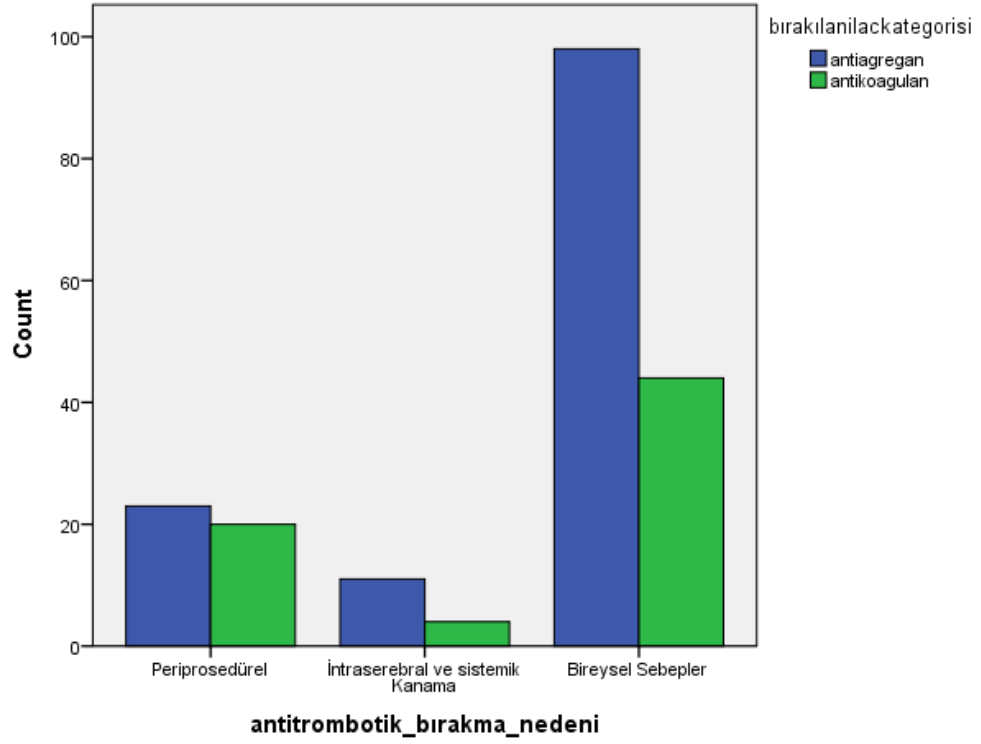
Tablo 8: AT ilaç bırakma sonrası inme geçiren Grup 1 hastalarının demografik verileri ve komorbid özelliklerinin analizi.

Test İstatistikleri					
	Antiagregan Bırakıp İnme Geçiren n=132	Antikoagülan Bırakıp İnme Geçiren n=68	Test değeri	P değeri	
Yaş, (yıl)	67,5±11,8	71,7±13,6	1,578	0,116 [†]	
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	88 (66,7) ^a	35 (51,5) ^b	4,377	0,036	
Kadın	44 (33,3) ^a	33(48,5) ^b			
DM	64 (48,5) ^a	29 (42,6) ^a	0,615	0,433	
HT	98 (74,2) ^a	41 (60,3) ^b	4,119	0,042	
KAH	55 (41,7) ^a	18 (26,5) ^b	4,471	0,034	
AF	7 (5,4) ^a	49 (72,1) ^b	99,207	<0,001[‡]	
HL	26 (19,7) ^a	17 (25,0) ^a	0,748	0,387	
ABY KBY					
Yok	100 (77,5) ^a	56 (78,9) ^a			
ABY	7 (5,4) ^a	5 (7,0) ^a	0,693	0,54	

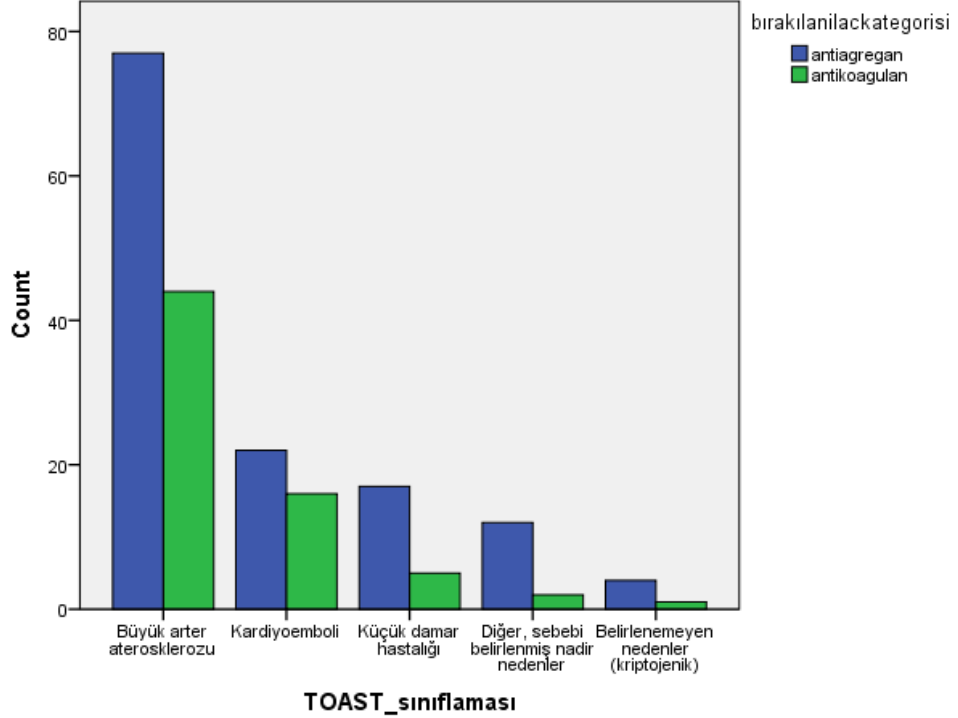
KBY	19 (14,7) ^a	9 (12,7) ^a		
ABY+KBY	3 (2,3) ^a	1 (1,4) ^a		
Sigara	76 (57,6) ^a	26 (38,2) ^b	6,718	0,010
İnme Öyküsü	54 (40,9) ^a	27 (39,7) ^a	0,027	0,870
AT Kullanım				
Süresi, <i>ay,</i> [median]	47,5 [30] ^b	42,7 [36] ^a	3,077	0,002
AT Bırakma				
Süresi, <i>gün,</i> [median]	3,0 [5] ^a	5,0 [14,5] ^a	1,070	0,285
Giriş NIHSS, mean (median)	3,0 (4,0) ^a	4,0 (8,0) ^b	2,887	0,004^δ
Çıkış MRS	2,0 (2,0)	2,0 (3,0)	1,490	0,136 ^δ
Mortalite, n (%)	20 (15,1)	9 (13,2)	0,155	0,912
TOAST Sınıflaması, n (%)				
Büyük arter aterosklerozu	77 (58,3) ^a	44 (64,7) ^a		
Kardiyoemboli	22(16,7) ^a	16 (23,5) ^a		
Küçük damar hastalığı	17(12,9) ^a	5 (7,4) ^a	5,521	0,238
Diğer, sebebi belirlenmiş nadir nedenler	12 (9,1) ^a	2 (2,9) ^a		
Belirlenemeyen nedenler (kriptojenik)	4 (3,0) ^a	1 (0,5) ^a		

Servis Süresi, gün(±SD)	Yatış 9,8 (±7,1) ^b	12,2 (±5,8) ^a	2,237	0,026 ^δ
YBÜ Süresi, mean,(median)	Yatış gün, 4,5 [7,5] ^a	9,0 [15,5] ^a	0,312	0,755 ^δ
İlaç Süresi, n (%)	Bırakma			
1-7 gün	91(68,9) ^a	46(67,6) ^a	0,693	0,707 [¥]
8-30 gün	23 (17,4) ^a	10 (14,7) ^a		
>30 gün	18 (13,6) ^a	12 (17,6) ^a		
İlaç Nedeni	Bırakma			
Periprosedürel	23(17,4) ^a	20(29,4) ^a	3,934	0,140 [¥]
Kanama Komplikasyonu	11(8,3) ^a	4(5,9) ^a		
Bireysel Sebepler	98(74,2) ^a	44(64,7) ^a		

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi, ‡: Pearson kıkare testi, ¥: Fisher-Freeman-Halton exact test, a ve b üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir. Kısaltmalar; GİA: Geçici İskemik Atak, AT:Antitrombotik, ASA: Asetilsalisilik Asit, DOAK:Direkt Kuşak Antikoagulan, DMAH:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, DM:Diyabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, HL:Hiperlipidemi, KAH:Koroner Arter Hastalığı, AF:Atriyal Fibrilasyon, MVR:Mekanik Kapak Replasmanı, ABY:Akut Böbrek Yetmezliği, KBY:Kronik Böbrek Yetmezliği, mRS:Modifiye Rankin Skalası, SVO:Serebrovasküler Olay.



Şekil 3: AT tedavi bırakma nedenleri ve ilaç kategorisi dağılımı



Şekil 4: TOAST ve bırakılan ilaç kategorisi dağılımı

Antiagregan ve antikoagölan ilacı bırakma sonrası iskemik inme/GİA geçiren Grup 1 hastalar analiz edildi. Grup 1, 200 hastayı içeriyordu ve 132'si (%66,0) antiagregan ilacı, 68'i (%34,0) antikoagölan ilacı bırakma sonrası inme ile takipliydi. Hem antiagregan ilaç bırakan hem de antikoagölan ilaç bırakıp inme geçiren hastalarda erkek cinsiyet oranı istatistiksel olarak yüksekti ($p:0,036$). Erkek cinsiyet, AT ilacı bıraktığında daha fazla inme riski taşıyordu. HT, KAH tanılı hasta oranı antiagregan bırakıp inme geçiren hastalarda istatistiksel olarak yüksekti (sırasıyla $p:0,042$, $p:0,034$). AF tanılı hastalarda ise antikoagölan ilaç bırakıp inme geçirme anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Antiagregan ilaç bırakma sonrası inme geçirme riski HT ve KAH tanısı olan hastalarda daha yüksek, antikoagölan ilaç bırakma sonrası inme geçirme riski AF tanılı hastalarda anlamlı yüksek saptandı. Sigara kullanımı antiagregan ilaç bırakma sonrası inme geçiren hastalarda anlamlıydı ($p:0,001$). Grupların antitrombotik ilaç kullanım süreleri karşılaştırıldı, antiagreganların istatistiksel olarak daha uzun süre kullanıldığı saptandı ($p=0,002$). Antikoagölan ilaçlar, antiagregan ilaçlara göre daha kısa süre bile kullanılsa, bu hastaların inme geçirme riski daha düşüktü. Antikoagölan bırakıp inme geçiren hastaların giriş NIHSS skorları istatistiksel olarak daha yüksekti ($p:0,004$). Antikoagölan bırakıp inme geçiren hastalar inme şiddeti daha fazla olduğu görüldü. Mortalite, antiagregan ve antikoagölan ilaç bırakma sonrasında inme geçiren hastalarda anlamlı farklı saptanmadı. Antiagregan ve antikoagölan bırakıp inme geçiren gruplardaki TOAST sınıflamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Ancak hem antiagregan hem antikoagölan ilaç bırakıp inme geçiren hastalarda en sık etiyolojik nedenin büyük arter ateroskleroza olduğu görüldü. Şekil 4'te TOAST sınıflaması ve bırakılan AT ilaç kategorisi dağılımı mevcuttur. Antiagregan ilaç bırakıp inme geçiren hasta grubunda ortalama yatış süresi 9,8 gün, antikoagölan ilaç bırakıp inme geçiren hasta grubunda 12,2 gündü. İstatistiksel olarak antikoagölan ilaç bırakma sonrası inme geçiren hastalarda servis yatış süresi anlamlı yüksekti. İlaç bırakma süresi, antiagregan ve antikoagölan kullanan hastalarda istatistiksel olarak farklı değildi. Ancak hem antiagregan kullanan hem de antikoagölan kullanan hastalarda, 1-7 gün arasında ilaç bırakan hasta

sayısı daha fazlaydı. İlaç bırakma nedeni istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo 8). İlaç bırakma nedenleri dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 9: Grup 1 hastalarında endikasyon dışı AT kullanan ve endikasyon ile AT kullanan hastaların NIHSS ve mRs ile inme şiddeti karşılaştırması

	Kullanım Nedeni		Test İstatistikleri	
	Endikasyonsuz AT kullanımı <i>n</i> =28 (%14)	Endikasyonlu AT kullanımı <i>n</i> =172 (%86)	Test değeri	<i>p</i> değeri
NIHSS (mean)	2 (4)	3 (5)	0,704	0,481 ^{&}
Giriş mRs	2 (2)	3(3)	1,047	0,295 ^{&}
Çıkış mRs	1 (4)	2 (2)	0,120	0,904 ^{&}

Sayısal değişkenler medyan (kartillerarası uzaklık) olarak özetlenmiştir. &: Mann-Whitney *U* testi. Kısaltmalar; AT:Antitrombotik, mRs:Modifiye Rankin Skalası, NIHSS: National Institutes Of Healt Stroke Scale Score.

Grup 1'de endikasyon dışı AT tedavi kullanan hastalar ile endikasyon ile AT ilaç kullanan hastaların NIHSS, giriş mRs ve çıkış mRs değerleri istatistiksel olarak analiz edildi (Tablo 9). Grup 1 hastalarında endikasyonsuz AT kullanan 28 hasta (%14) mevcuttu. Endikasyon ile ve endikasyon dışı AT ilaç kullanan hasta gruplarında, NIHSS, giriş mRs ve çıkış mRs arasında anlamlı farklılık saptanmadı. AT ilaç bırakmanın inme riskine neden olduğu ve AT ilacın endikasyonlu veya endikasyonsuz kullanımında benzer şiddette inme riski ve yine benzer şiddette özürllülüğe yol açan inmeye neden olduğu görüldü.

Tablo 10: Çalışmaya alınan tüm hasta gruplarının (Grup 1, Grup 2, Grup 3) demografik, klinik ve etiyolojik analiz sonuçları

	Hasta Grupları			Test İstatistikleri	
	AT Bırakıp Geçiren, Grup 1 n=200	İlaç İnme Kullanırken İnme Geçiren, Grup 2 n=150	AT İlaç Kullanmayıp İlk Kez Geçiren, Grup 3 n=150	Test değeri	P değeri
Yaş, (yıl)	68,9±12,5	68,9±12,7	69,6±12,1	0,139	0,870 [†]
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	127 (63,5) ^a	83 (55,3) ^a	85 (56,7) ^a	2,846	0,241 [‡]
Kadın	73 (36,5) ^a	67 (44,7) ^a	65 (43,3) ^a		
DM	87 (43,5) ^a	80 (53,3) ^a	67 (44,7) ^a	3,721	0,156 [‡]
HT	134 (67,0) ^{ab}	112 (74,7) ^a	86 (57,3) ^b	10,154	0,006[‡]
KAH	73 (36,5) ^a	57 (38,0) ^a	46 (30,7) ^a	2,015	0,365 [‡]
AF	55 (27,5) ^a	26 (17,3) ^b	27 (18,0) ^b	6,872	0,032[‡]
HL	46 (23,0) ^a	38 (25,3) ^a	37 (24,7) ^a	0,280	0,869 [‡]
ABY/KBY					
Yok	156 (78,0) ^a	117 (78,0) ^a	141 (94,0) ^b		
ABY	12 (6,0) ^a	12 (8,0) ^a	8 (5,3) ^a	32,099	<0,001[¥]
KBY	28 (14,0) ^a	20 (13,3) ^a	1 (0,7) ^b		
ABY+KBY	4 (2,0) ^a	1 (0,7) ^a	0 (0,0) ^a		
Sigara	107 (53,5) ^a	69 (46,0) ^a	72 (48,0) ^a	2,148	0,342 [‡]
İnme Öyküsü	105 (52,5) ^a	148 (98,7) ^b	0 (0,0) ^c	202,632	<0,001[‡]

Giriş NIHSS (median)	3,0 (4,0) ^a	2,0 (5,0) ^a	3,0 (5,0) ^a	2,725	0,256 ^δ
Çıkış MRS	2,0 (2,0) ^a	2,0 (2,0) ^a	1,0 (2,0) ^a	0,537	0,765 ^δ
Mortalite, n (%)	23 (11,5) ^a	12 (8,0) ^{ab}	4 (2,7) ^b	9,312	0,010[‡]
TOAST Sınıflaması					
Büyük arter aterosklerozu	122 (47,1) ^a	92 (35,5) ^a	45 (17,4) ^b		
Kardiyoemboli	37 (36,6) ^a	28 (27,7) ^a	36 (35,6) ^a		
Küçük damar hastalığı	22 (29,3) ^a	15 (20,0) ^a	38 (50,7) ^b	54,232	<0,001[‡]
Diğer, sebebi belirlenmiş nadir nedenler	14 (38,9) ^a	10 (27,8) ^a	12 (8,0) ^a		
Belirlenemeyen nedenler (kriptojenik)	5 (17,2) ^a	5 (17,2) ^a	19 (65,5) ^b		
Servis Yatış Süresi (gün)	7,0 (6,0) ^a	7,0 (5,0) ^a	6,0 (3,0) ^a	3,373	0,185 ^δ
YBÜ Yatış Süresi (gün)	7,0 (12,0) ^a	5,0 (6,8) ^{ab}	3,0 (4,0) ^b	13,084	0,001^δ

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi, sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ya da *medyan* (kartillerarası uzaklık) değeri olarak verilmiştir. †: Tek yönlü varyans analizi, δ: Kruskal-Wallis analizi, ‡: Pearson kare analizi, ¶: Fisher-Freeman-Halton exact test, a ve b üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir. Kısaltmalar; GİA: Geçici İskemik Atak, AT:Antitrombotik, ASA: Asetilsalisilik Asit, DOAK:Direkt Kuşak Antikoagulan, DMAH:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, DM:Diyabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, HL:Hiperlipidemi, KAH:Koroner Arter Hastalığı, AF:Atriyal Fibrilasyon, MVR:Mekanik Kapak Replasmanı, ABY:Akut Böbrek Yetmezliği, KBY:Kronik Böbrek Yetmezliği, mRS:Modifiye Rankin Skalası, SVO:Serebrovasküler Olay.

Grup 1, grup 2 ve grup 3 hastalarının demografik ve klinik verileri analiz edildi. Grup 2’de düzenli AT ilaç kullanırken inme geçiren HT’li hasta oranı, herhangi bir AT ilaç kullanmayıp ilk kez inme geçiren grup 3’e göre istatistiksel olarak yüksekti ($p<0,006$). Grup 1’de bulunun HT’li hasta oranı diğer iki gruba istatistiksel olarak benzerdir. İlaç bırakıp inme geçiren grup 1’de AF’li hasta oranı diğer iki gruba göre istatistiksel olarak yüksekti ($p<0,032$). AT ilacın AF tanısı olan hastalarda inme geçirmede yüksek koruma sağladığı görüldü, ilaç kesiminde inme riski bu hastalarda anlamlı yüksek olduğu görüldü. İlaç kullanmayıp ilk kez inme geçiren grup 1’de böbrek yetmezliği istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p<0,001$). İlaç bırakıp inme geçiren grup 1’de inme öyküsü bulunan hasta oranı, ilaç kullanmayıp ilk kez inme geçiren grup 3’e göre anlamlı yüksekti ($p<0,001$). AT ilaç kesiminin tekrarlayan inme riskine sebep olduğu görüldü. Büyük arter ateroskleroza oranı ilaç bırakıp inme geçiren grupta %47,1, ilaç düzenli kullanırken inme geçirenlerde %35,5 ve ilaç kullanmayıp ilk kez inme geçirenlerde %17,4’tü. Birinci grup ve 2.grupta büyük arter ateroskleroza oranı grup 3’e göre istatistiksel olarak yüksekti ($p<0,001$). İlaç kullanmayıp ilk kez inme geçiren grup 3’te küçük damar hastalığı oranı diğer iki gruptan istatistiksel olarak yüksekti ($p<0,001$). Büyük damar hastalıkları olan hastaların inme riskinin grup 1 ve grup 2’de, grup 3’te küçük damar hastalığının yüksek olduğu saptandı. İlaç kullanmayıp ilk kez inme geçiren grup 3’te belirlenemeyen nedenler oranı diğer iki gruba göre yüksekti ($p<0,001$). Grup 1’de mortalite oranı, grup 3’e göre istatistiksel olarak yüksekti ($p<0,01$). Grup 1 hastalarının, YBÜ yatış sürelerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Antitrombotik ilaç bırakma mortaliteyi ve YBÜ yatış süresini arttırıyordu. Tüm veriler Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 11: Tüm hasta gruplarında (Grup 1, Grup 2 ve Grup 3’te) ilk kez ve tekrarlayan inme geçiren hastaların demografik ve klinik veri analiz sonuçları

	Rekürren İnme $n=253$	İlk İnme $n=247$	Test değeri	P değeri
Yaş, (yıl)	68,7±12,5	69,6±12,5	0,800	0,424 ^{\$}
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	140 (55,3) ^a	129 (52,2) ^a	0,065	0,799 [‡]

Kadın	113 (44,7) ^a	118 (47,8) ^a		
DM	139 (49,8) ^a	95 (43,0) ^a	2,313	0,128 [‡]
HT	195 (69,9) ^a	137 (62,0) ^a	3,451	0,063 [‡]
KAH	94 (33,7) ^a	82 (37,1) ^a	0,630	0,428 [‡]
AF	59 (21,1) ^a	49 (22,2) ^a	0,077	0,782 [‡]
MVR	5 (1,8) ^a	2 (0,9) ^a	-	0,472 ^t
HL	69 (24,7) ^a	52 (23,5) ^a	0,097	0,755 [‡]
ABY KBY				
Yok	194 (76,6) ^a	220 (86,9) ^b		
ABY	21 (8,3) ^a	11 (4,4) ^a	9,297	0,020[¥]
KBY	36 (14,2) ^a	13 (5,2) ^b		
ABY+KBY	2 (0,7) ^a	3 (1,2) ^a		
Sigara	137 (49,1) ^a	111 (50,2) ^a	0,062	0,803 [‡]
Giriş NIHSS, <i>mean</i> (median)	3,0 (5,0) ^a	3,0 (5,0) ^a	0,356	0,722 ^{&}
Çıkış MRS	2,0 (2,0) ^a	1,0 (2,0) ^a	1,504	0,132 ^{&}
Mortalite, <i>n</i> (%)	25 (9,0) ^a	14 (6,3) ^a	0,845	0,358 ^Φ
Servis Yatış Süresi, <i>gün</i> (median)	7,0 (5,0) ^a	7,0 (5,0) ^a	0,565	0,572 ^{&}
YBÜ Yatış Süresi	4,0 (7,7) ^a	4,0 (7,5) ^a	0,159	0,874 ^{&}
TOAST				
Sınıflaması, <i>n</i> (%)				
Büyük arter ateroskleroza	71 (59,7) ^a	50 (61,7) ^a		
Kardiyoemboli	23 (19,3) ^a	15 (18,5) ^a		

Küçük hastalığı	damar	13 (10,9) ^a	9 (11,1) ^a	0,956	0,916 [‡]
Diğer, belirlenmiş nedenler	sebebi nadir	8(6,7) ^a	6 (8,3) ^a		
Belirlenemeyen nedenler (kriptojenik)		4 (3,4) ^a	1 (7,8) ^a		

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi, sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ya da *medyan* (kartillerarası uzaklık) değer olarak verilmiştir. §: Bağımsız örneklerde *t* testi, &: Mann-Whitney *U* testi, ‡: Pearson kıkare analizi, ¨: Fisher-Freeman-Halton exact test, †: Fisher exact test, ¤: Yates kıkare testi. Kısaltmalar; GİA: Geçici İskemik Atak, AT:Antitrombotik, ASA: Asetilsalisilik Asit, DOAK:Direkt Oral Antikoagülan, DMAH:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, DM:Diyabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, HL:Hiperlipidemi, KAH:Koroner Arter Hastalığı, AF:Atriyal Fibrilasyon, MVR:Mekanik Kapak Replasmanı, ABY:Akut Böbrek Yetmezliği, KBY:Kronik Böbrek Yetmezliği, mRS:Modifiye Rankin Skalası, SVO:Serebrovasküler Olay.

Tablo 12: Grup 1 ve Grup 2'deki rekürren inme-ilk inme hastalarının analiz sonuçları

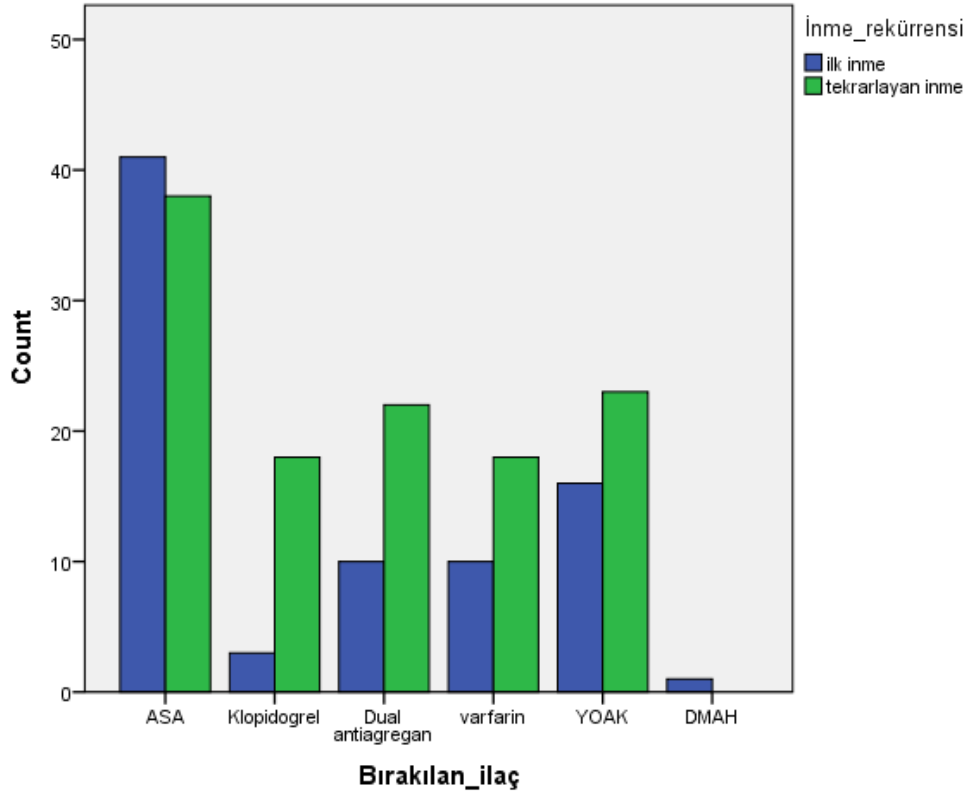
	Rekürren İnme n=253	İlk İnme n=97	Test değeri	P değeri
Hasta Grupları, n (%)				
İlaç Bırakıp İnme Geçiren, Grup 1	105 (37,6) ^a	95 (43,0) ^a		
Düzenli İlaç Kullanırken İnme Geçiren, Grup 2	148 (53,0) ^a	2 (0,9) ^b	202,632	<0,001 [‡]

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi, sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ya da *medyan* (kartillerarası uzaklık) değeri olarak verilmiştir. †: Tek yönlü varyans analizi, δ: Kruskal-Wallis analizi, ‡: Pearson kıkare analizi, ¥: Fisher-Freeman-Halton exact test, *a* ve *b* üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 13: Grup 1 hastalarında bırakılan ilaç-inme rekürrensi veri analiz sonuçları

	Rekürren inme n=105	İlk inme n=95	Test değeri	p değeri
Bırakılan İlaç, n (%)				
ASA	30 (28,5) ^b	49 (51,5) ^a		
Klopidogrel	14 (13,3) ^b	7 (7,3) ^a	13,124	0,022[‡]
Dual antiagregan	20 (19,0) ^a	12 (12,6) ^a		
Varfarin	18 (17,1) ^a	10 (10,5) ^a		
DOAK	23 (21,9) ^a	16 (16,8) ^a		
DMAH	0 (0,0) ^a	1 (1,05) ^a		

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi, sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ya da *medyan* (kartillerarası uzaklık) değeri olarak verilmiştir. †: Tek yönlü varyans analizi, δ: Kruskal-Wallis analizi, ‡: Pearson kıkare analizi, ¥: Fisher-Freeman-Halton exact test, *a* ve *b* üst simgeleri aynı satırda gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren gruplar istatistiksel olarak farklı değildir. Kısaltmalar; ASA:Asetilsalisilik Asit, DOAK:Doğrudan Oral Antikoagülan, DMAH:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin.



Şekil 5: Grup 1 hastalarında bırakılan AT ilaçlar ve inme rekürrensi dağılımı

İlk kez ve rekürren inme geçiren hastaların demografik ve klinik verileri analiz edildi (Tablo 11). Sonuçlar incelendiğinde yaş, cinsiyet, DM, HT, KAH, AF, MVR ve HL varlığı, sigara kullanımı, NIHSS, çıkış mRS ve mortalite, servis ve YBÜ yatış süreleri, TOAST sınıflandırma dağılımları istatistiksel olarak benzer idi. Rekürren inme, KBY'li hastalarda istatistiksel olarak yüksekti ($p:0,02$). KBY tanılı hastalarda rekürren inme riski yüksek saptandı.

İlk kez ve rekürren inme geçiren Grup 1 ve Grup 2 hastalarının analiz sonucunda 2. gruptaki hastalarda rekürren inme oranı istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Daha önce inme öyküsü olan hastaların AT ilaç kullanmasına rağmen inme riskinin daha fazla olduğu görüldü. Grup 2'deki hastaların çoğunun rekürren inmelerden oluştuğu, bununla birlikte Grup 1'de de rekürren inmeli hasta sayısının yüksek olduğu görüldü (Tablo 12).

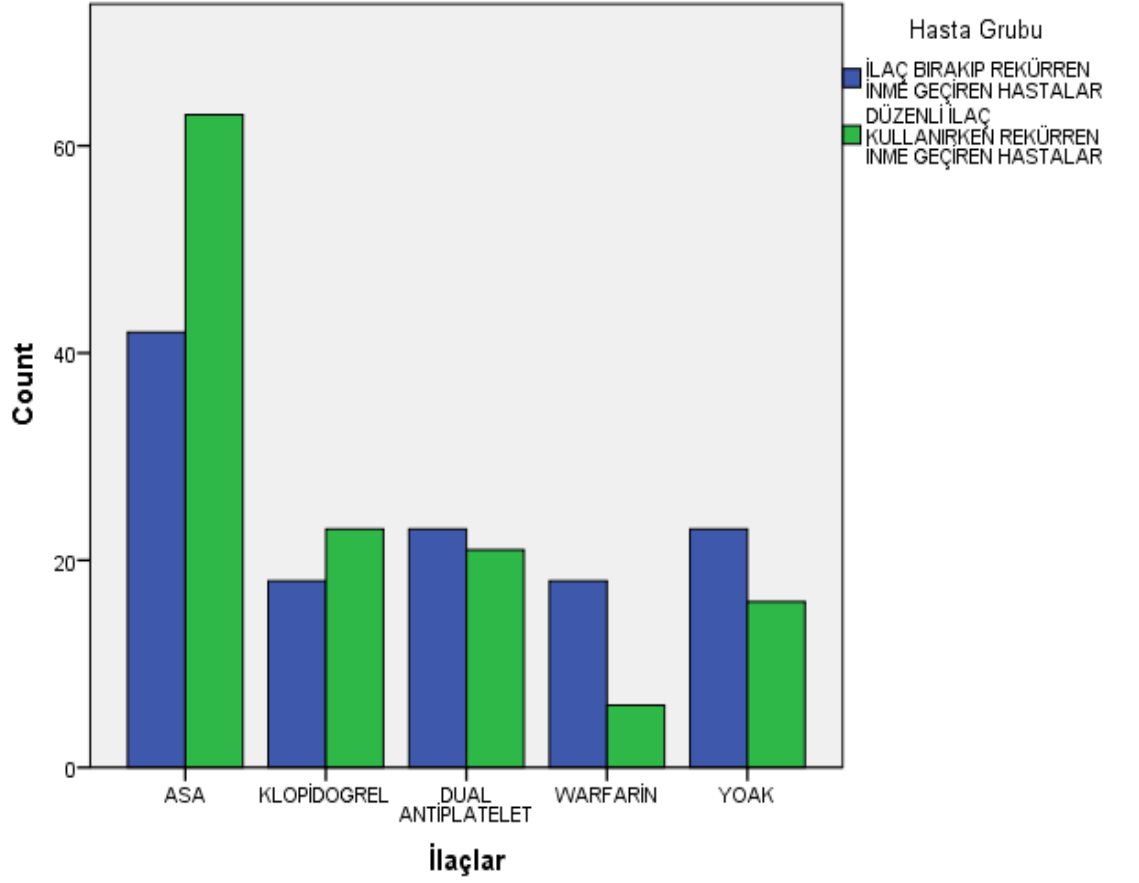
AT bırakma sonrası inme geçiren Grup 1 hastalarında, bırakılan ilaç ve inme rekürrensi istatistiksel olarak değerlendirildi. İlk kez inme geçiren hasta

oranının ASA kesimi sonrası, rekürren inme gelişen hasta oranının oranının klopidoğrel kesimi sonrası istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p:0,022-0,022$) (Tablo 13). Bu bulgu, ASA'nın inme öyküsü olmayan hastalarda inmeden koruduğu, klopidoğrel ise inme öyküsü olan hastalarda rekürren inmeden koruyabilirliğini düşündürdü. Şekil 5'de bırakılan AT tedaviler ve inme rekürrensi dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 14: Grup 1 ve Grup 2'de rekürren inme ile takipli hastalar arasında kullanılan tedavilerin analiz sonuçları

	Grup 1 hastalarında rekürren inme n=105	Grup 2 hastalarında rekürren inme n=148	Test İstatistikleri	
			Test değeri	p değeri
ASA, n (%)	30 (28,5) ^a	78 (52,7) ^b	12,063	0,017[‡]
Klopidoğrel	14 (13,3) ^a	24 (16,2) ^a		
Dual antiplatelet	20 (19,0) ^a	16 (10,8) ^a		
Varfarin	18 (17,1) ^a	9 (0,6) ^b		
DOAK	23 (21,9) ^a	21 (14,1) ^a		

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi, [‡]: Pearson kıkare testi. Kısaltmalar; ASA:Asetilsalisilik Asit, DOAK:Direkt Oral Antikoagülan.



Şekil 6: Grup 1 ve grup 2’deki rekürren inme hastaları ve kullanılan ilaç dağılımı

AT ilaç bırakıp rekürren inme geçiren grup 1 hastaları ile düzenli AT ilaç kullanırken rekürren inme geçiren Grup 2 hastalarının kullandıkları ilaçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Grup 2’deki rekürren inmeli hastalarda, ASA kullanımı istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p:0,017$). Varfarin kullanımı Grup 1 hastalarından rekürren inme geçiren hastalarda anlamlı bulundu ($p:0,017$) (Tablo 14). ASA hem en çok kullanılan hem de en çok kesilen AT ilacı. ASA düzenli kullanılmasına rağmen rekürren inme riski yüksekti. Rekürren inme ve kullanılan ilaç dağılımı Şekil 6’da gösterilmiştir.

Tablo 15: Tüm hasta gruplarında (Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te) mRs'ye göre mortalite analiz sonuçları

	mRs		Test İstatistikleri	
	MRS=6 n=39	MRS<6 n=461	Test değeri	P değeri
Grup 1 ve Grup 2 de kullanılan Tedaviler, n (%)				
Antiagregan	23 (65,7) ^a	231 (73,3) ^a	0,576	0,448 ^Φ
Antikoagölan	12 (34,3) ^a	84 (26,7) ^a		
Grup 1'de Kesilen İlaç,				
ASA	17 (48,6) ^a	141 (44,8) ^a		
Klopidogrel	2 (5,7) ^a	44 (14,0) ^a		
Dual antiagregan	4 (11,4) ^a	45 (14,3) ^a	4,053	0,565 [¥]
Varfarin	6 (17,1) ^a	32 (10,2) ^a		
DOAK	6 (17,1) ^a	52 (16,5) ^a		
DMAH	0 (0,0) ^a	1 (0,3) ^a		
Antiagregan bırakma süresi, gün, mean (median)	5,0 (52,5) ^a	4,0 (12,0) ^a	0,427	0,670 ^{&}
Antikogölan bırakma süresi	10,5 (156,0) ^a	5,0 (14,5) ^a	0,826	0,409 ^{&}
Yaş, yıl, mean± SD	78,4±10,1	68,3±12,3	4,968	<0,001[§]
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	21 (53,8) ^a	274 (59,4) ^a	0,262	0,609 ^Φ
Kadın	18 (46,2) ^a	187 (40,6) ^a		
DM	19 (48,7) ^a	215 (46,6) ^a	0,007	0,934 ^Φ
H	25 (64,1) ^a	307 (66,6) ^a	0,020	0,889 ^Φ
KAH	19 (48,7) ^a	157 (34,1) ^a	2,776	0,096 ^Φ

AF	13 (33,3) ^a	95 (20,6) ^a	2,728	0,099 ^Φ
MVR	0 (0,0) ^a	7 (1,5) ^a	-	1,000 [‡]
HL	11 (28,2) ^a	110 (23,9) ^a	0,171	0,679 ^Φ
ABY/KBY				
Yok	23 (59,0) ^a	391 (84,8) ^b		
ABY	11 (28,2) ^a	21 (4,6) ^b	27,707	<0,001[¥]
KBY	3 (7,7) ^a	46 (10,0) ^a		
ABY+KBY	2 (5,1) ^a	3 (0,7) ^b		
Sigara	15 (38,5) ^a	233 (50,5) ^a	1,644	0,200 ^Φ
İnme Öyküsü	25 (64,1) ^a	228 (49,4) ^a	0,845	0,358 ^Φ
Giriş NIHSS, mean(median)	14,0 (10,0) ^a	3,0 (4,0) ^b	7,801	<0,001^{&}
Servis Yatış Süresi, gün, mean(median)	7,5 (9,0) ^a	7,0 (5,0) ^a	0,515	0,607 ^{&}
YBÜ Yatış Süresi	14,0 (15,0) ^a	4,0 (5,0) ^b	4,637	<0,001^{&}

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi, sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ya da *medyan* (kartillerarası uzaklık) değer olarak verilmiştir. §: Bağımsız örneklerde *t* testi, &: Mann-Whitney *U* testi, ‡: Pearson kıkare analizi, ¥: Fisher-Freeman-Halton exact test, †: Fisher exact test, Φ: Yates kıkare testi

Tüm hastaların mortalite ve klinik özellikleri analiz edildi. Mortal seyreden hastaların, istatistiksel olarak ileri yaşta olduğu, böbrek yetmezliği, giriş NIHSS ve yoğun bakım yatış süresinin anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). İlaç kullanım ve bırakma süreleri, eşlik eden komorbid hastalıklar, demografik ve klinik veriler Tablo 15’te sunulmuştur.

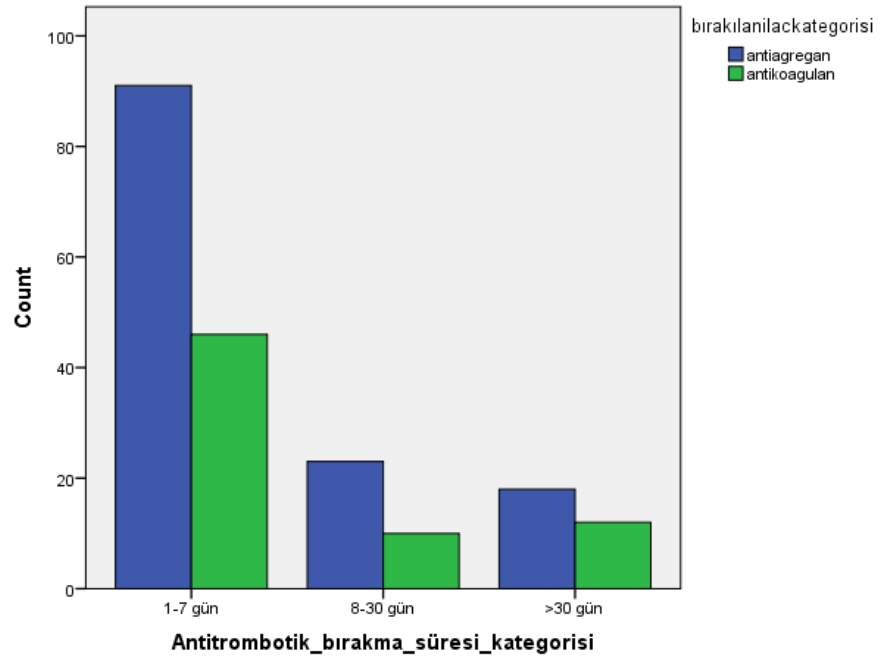
Tablo 16: Grup 1 (AT ilaç kesimi sonrası inme veya GİA geçiren) hastalarının ilaç bırakma süresine göre klinik ve demografik veri analiz sonuçları

	İlaç Bırakma Süresi			Test İstatistikleri	
	1-7 gün	8-30 gün	>30 gün	Test değeri	P değeri
Tüm Tedavi, n (%)					
Antiagregan	91 (66,4) ^a	23 (69,7) ^a	18 (60,0) ^a	0,693	0,707 [‡]
Antikoagülan	46 (33,6) ^a	10 (30,3) ^a	12(40,0) ^a		
Kesilen İlaç, n (%)					
ASA	55 (40,1)	14 (42,4)	10 (33,3)		
Klopidogrel	18 (13,1)	0 (0,0)	3 (10,0)		
Dual antiplatelet	18 (13,1)	9 (27,3)	5 (16,7)	14,450	0,150 [¥]
Varfarin	20 (14,6)	1 (3,0)	7 (23,3)		
DOAK	25 (18,2)	9 (27,3)	5 (16,7)		
DMAH	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Yaş, (yıl), mean±SD	68,3±13,1	68,3±12,8	70,8±10,1	0,561	0,572 [‡]
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	83 (61,9) ^a	16 (57,1) ^a	26 (72,2) ^a	1,791	0,408 [‡]
Kadın	51 (38,1) ^a	12 (42,9) ^a	10 (27,8) ^a		
DM	58 (43,3) ^a	9 (32,1) ^a	20 (55,6) ^a	3,577	0,167 [‡]
HT	89 (66,4) ^a	18 (64,3) ^a	25 (69,4) ^a	0,200	0,905 [‡]
KAH	49 (36,6) ^a	10 (35,7) ^a	13 (36,1) ^a	0,008	0,996 [‡]
AF	35 (26,1) ^a	8 (28,6) ^a	12 (33,3) ^a	0,746	0,689 [‡]
MVR	4 (3,0) ^a	0 (0,0) ^a	1 (2,8) ^a	0,510	1,000 [¥]
HL	32 (23,9) ^a	7 (25,0) ^a	7 (19,4) ^a	0,370	0,831 [‡]

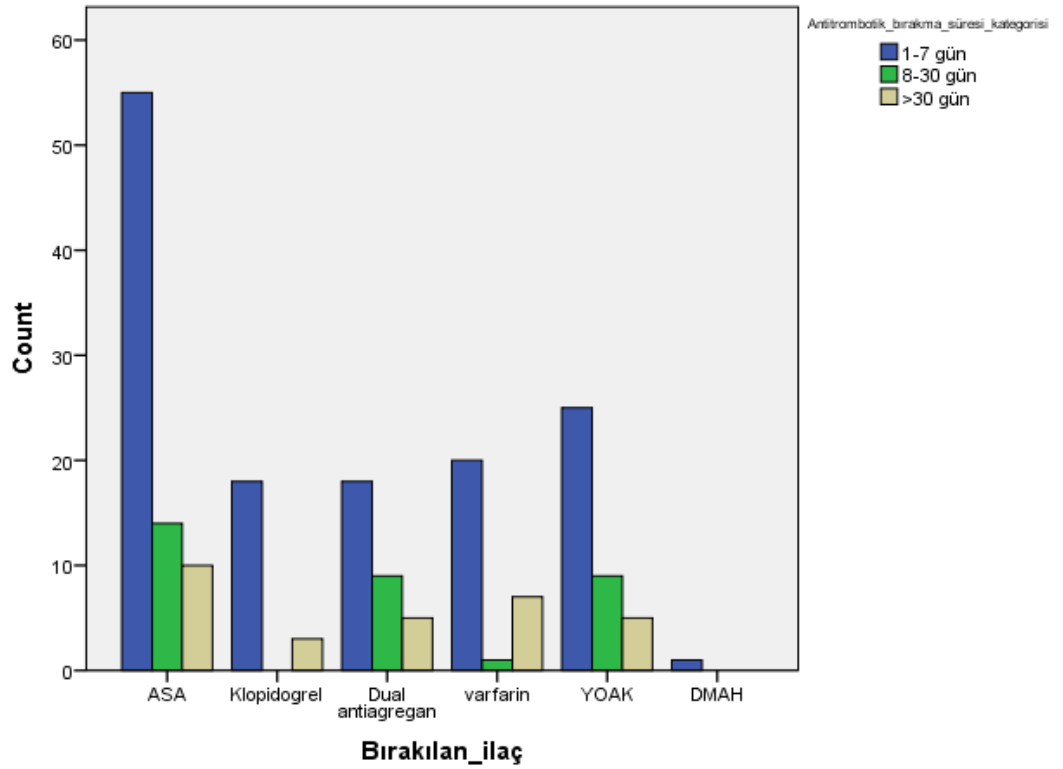
ABY/KBY					
Yok	106 (79,1) ^a	22 (78,6) ^a	26 (72,2) ^a		
ABY	6 (4,5) ^a	2 (7,1) ^a	4 (11,1) ^a	4,083	0,636 [¥]
KBY	19 (14,2) ^a	3 (10,7) ^a	6 (16,7) ^a		
ABY+KBY	3 (2,2) ^a	1 (3,6) ^a	0 (0,0) ^a		
Sigara	72 (53,7) ^a	13 (46,4) ^a	20 (55,6) ^a	0,609	0,738 [‡]
İnme Öyküsü	73 (54,5) ^a	11 (39,3) ^a	20 (55,6) ^a	2,036	0,316 [‡]
Giriş NIHSS	3,0 (5,0) ^a	3,0 (3,5) ^a	2,0 (4,0) ^a	0,303	0,859 ^δ
Çıkış MRS	2,0 (2,0) ^a	1,0 (3,5) ^a	2,0 (2,0) ^a	1,110	0,574 ^δ
Servis Yatış Süresi, gün, mean (median)	7,0 (7,0) ^a	7,0 (5,0) ^a	6,0 (5,3) ^a	1,846	0,397 ^δ
YBÜ Yatış Süresi	5,5 (10,8) ^a	9,5 (36,3) ^a	14,0 (22,5) ^a	3,356	0,187 ^δ
TOAST Sınıflaması, n (%)					
Büyük arter aterosklerozu	76 (55,5) ^a	24 (72,7) ^a	21 (70,0) ^a		
Kardiyoemboli	33 (24,1) ^a	3 (9,1) ^{a b}	2 (6,7) ^b		
Küçük damar hastalığı	13 (9,5) ^a	5 (15,2) ^a	4 (13,3) ^a	15,570	0,049 [¥]
Diğer, sebebi belirlenmiş nadir nedenler	13 (9,5) ^a	0 (0,0) ^a	1 (3,3) ^{a b}		
Belirlenemeyen nedenler (kriptojenik)	2 (1,5) ^a	1 (3,0) ^a	2 (6,7) ^a		

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi, sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ya da *medyan* (kartillerarası uzaklık) değer olarak verilmiştir. §: Bağımsız örneklerde *t* testi, &: Mann-Whitney *U* testi, ‡: Pearson kıkare analizi, ¥: Fisher-Freeman-Halton exact test, †: Fisher exact test, ¢: Yates kıkare testi. Kısaltmalar; GİA: Geçici İskemik Atak, AT:Antitrombotik, ASA: Asetilsalisilik Asit, DOAK:Direkt Oral Antikoagülan, DMAH:Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, DM:Diyabetes Mellitus, HT:Hipertansiyon, HL:Hiperlipidemi, KAH:Koroner Arter Hastalığı, AF:Atrial Fibrilasyon, MVR:Mekanik Kapak Replasmanı, ABY:Akut Böbrek Yetmezliği, KBY:Kronik Böbrek Yetmezliği, mRS:Modifiye Rankin Skalası, SVO:Serebrovasküler Olay.

Grup 1 (AT ilaç kesimi sonrası inme veya GİA geçiren) hastalarının ilaç kesimi ve inme gelişimi arasındaki süre değerlendirildi. Bu süre 1-7 gün, 8-30 gün ve > 30 gün olmak üzere üçe ayrıldı. Yaş, cinsiyet, DM, HT, KAH, AF, MVR, HL, ABY/KBY, sigara ve inme öyküsü, NIHSS, çıkış mRs skoru, servis ve YBÜ yatış süreleri ile ilaç bırakma süreleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Komorbid ve demografik özellikler ile ilaç bırakma ve inme geçirme arasındaki sürede fark olmadığı, ilaç kesiminden sonra gelişen inme riskinin erken dönemde de geç dönemde de yüksek olduğu görüldü. Antiagregan ilaç bırakma sonrası inme geçiren hastalardan 91'i 1-7 gün arasında, antikoagülan ilaç bırakma sonrası inme geçiren hastalarında 46'sı 1-7 gün arasında inme geçirmişti. İnme gelişene kadar olan ilaç kesme süresinin antiagregan ve antikoagülan ilaçlar arasında anlamlı oranda değişmediği görüldü. Ancak hem antiagregan hem de antikoagülan ilaçların kesimi sonrası inmelerin en sık ilk 7 gün içinde geliştiği görüldü. Kesilen ilaçlar ile ilaç bırakma süresi arasında istatistik anlamlı saptanmadı. Tüm AT ilaçlarda tedavi kesildikten sonra süreden bağımsız inme geçirme riski yüksekti. İlk 7 gün kardiyoemboli nedeni ile inme/GİA geçiren hasta grubunda anlamlı saptandı ($p:0,049$) (Tablo 16). Kardiyak risk faktörü olan ve bu nedenle AT kullanan hastalarda, inme geçirme riski ilaç kesildikten sonraki ilk hafta çok yüksek olup, tedavi kesimi planlandığında ilk hafta dikkatli olunması gerektiği görüldü Şekil 7 ve 8'de bırakılan ilaçlar ile ilaç kategorileri ve ilaç kesim süreleri arasındaki dağılım gösterilmiştir.



Şekil 7: Grup 1 (AT ilaç kesimi sonrası inme veya GİA geçiren) hastalarında ilaç bırakma sürelerinin antiagregan-antikoagulan ilaca göre dağılımı



Şekil 8: Grup 1 (AT ilaç kesimi sonrası inme veya GİA geçiren) hastalarında bırakılan antitrombotik ilaçlar ve ilaç bırakma süreleri dağılımı

5.TARTIŞMA

İskemik inme; vasküler bir nedenle merkezi sinir sisteminin (MSS) akut fokal hasarına bağlı gelişen nörolojik defisit olarak tanımlanmaktadır (3). İnme, küresel olarak koroner arter hastalığından sonra ikinci mortalite nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde artan bir insidansla morbiditenin önde gelen nedenlerindendir (4). İskemik inmeler tüm inmelerin yaklaşık %85-90'ını oluşturmaktadır. İskemik inmelerin ilk 5 yıl içindeki rekürrens oranı ise %19,4'tür (48).

Primer profilaksi, henüz inme geçirmemiş bireylerde inme riskini önlemek amacıyla uygulanan tedavi yöntemidir. Bu stratejiler, bireyin sahip olduğu risk faktörlerine bağlı olarak değişkenlik gösterir ve çoğunlukla hipertansiyon, hiperlipidemi, atriyal fibrilasyon, diyabet ve sigara kullanımı gibi modifiye edilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınmasını içerir (53, 54). *Sekonder profilaksi*, inme geçirmiş bireylerde, rekürrensi önlemek amacıyla uygulanan tedavi stratejilerini içerir. Literatürde, sekonder profilaksi için kullanılan yöntemler antitrombotik tedavi, kan basıncı kontrolü, lipid yönetimi ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi inme risk faktörlerinin yönetimini içerir (55, 56).

İskemik inme hastaları, etnik kökene, cinsiyete ve inme alt tipine bağlı olarak değişebilen yüksek bir rekürrens riski altındadır. Ancak, tekrarlayan iskemik inme ve majör vasküler olay oranları, daha iyi kan basıncı kontrolü ve hem primer hem de sekonder profilakside kullanılan antitrombotik ajanlar nedeniyle önemli ölçüde azalmıştır (53).

Primer ve sekonder profilakside kullanılan antitrombotik tedavi, kanın pıhtılaşmasını önlemek ve/veya tedavi etmek amacıyla kullanılan ilaçları kapsar. Antitrombotik ilaçlar iki ana gruba ayrılır. Bunlar antiplatelet ve antikoagülan ilaçlardır. En sık kullanılan antiplatelet ilaçlar, ASA ve klopidoğrel, antikoagülan ilaçlar ise varfarin, DOAK tedavilerini içerir (53, 43). Atriyal fibrilasyon (AF), koroner arter hastalığı (KAH), derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE), geçici iskemik atak (GİA) ve inme geçirme öyküsü, kalp

kapak protezleri en sık antitrombotik tedavi kullanım nedenlerindendir (42, 54, 57, 58, 59).

İskemik inme ve GİA tedavilerinin başlanması ve/veya ara verilmesi gereken durumlar için sıklıkla nöroloji görüşüne başvurulmaktadır. Bu durumlarda tedavi kararları, koruyucu olmalı ve komplikasyon riskini en aza indirmek amacıyla multidisipliner olarak ele alınmalıdır. Nörologlar, risk faktörlerini değerlendirerek, kişiye özel antitrombotik tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri önerileri sunmalıdır (54).

Çalışmamızda AT ilaç bırakma sonrası inme/GİA geçiren 1. grup hastalardan 95'i primer profilaksi, 105'i sekonder profilaksi nedeni ile ilaç kullanmaktaydı. İnmenin primer profilaksisi amacı ile AT ilaç kullanım nedenlerinin AF, KAH, PAH, MVR ve kendi isteği ile ilaca başlama olduğu görüldü. Hem primer profilaksi hem de sekonder profilakside en sık kullanılan ilacın ASA olduğu saptandı.

Yapılan çalışmalar, tedaviye uyumsuzluk, cerrahi veya tanı prosedürleri ve kanama komplikasyonları gibi çeşitli nedenlerle antitrombotik ilaçları geçici olarak bıraktıktan sonra tromboembolik inme geçiren hasta gruplarında inme zamanlamasını tanımlamıştır. İnme gelişimi, ilaç kesilmesinden sonraki ilk 1-2 haftada kümelenmiş gibi görünmektedir (55). PROfESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) ve ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) çalışmalarında uzun takip sürelerinden veriler elde edilmiştir (56,57).

PROfESS çalışması sırasında ve sonrasında ilaç kesilmesinden sonraki 30 gün içinde hem inme hem de major vasküler olaylarda önemli bir artış olmuştur. En yüksek istenmeyen olay oranı ilaç bırakıldıktan sonraki ilk 3-9 gündür. Klopidoğrel bırakıldıktan sonra ise daha erken iskemi geliştiği görülmüştür (58). Bazı çalışmalarda, ilaç kesiminden sonra 1 aya kadar yayılan inme veya sistemik emboli olaylarının protrombotik bir rebound fenomeninden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (55).

ASA tedavisini kesen hastalarda inme riskinin önemli ölçüde arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (59,60). Özellikle KAH tanısı olan bireylerde ASA tedavisinin bırakılmasının kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı tespit edilmiştir. İnme riskini 4-5 kat arttıran hastalarında bir komorbidite olan AF hastalarında da antikoagülan tedaviyi kesmek tromboembolik olay riskini arttırmaktadır (44, 61, 67, 68). CAPRIE çalışması, klopidoğrel ve ASA kullanımının, özellikle HT tanısı olan hastalarda, tedavi kesildiğinde koruyucu etkisinin kaybolduğunu ve bu hastaların inme riskinin arttığını göstermiştir (61). Garcia ve arkadaşları, HT ve DM'nin, AF hastalarında inme riskini önemli ölçüde artıran faktörler arasında olduğunu belirtmiştir. Aynı çalışmada, antitrombotik tedaviyi bırakan bu hastalarda inme riskinin, ilaçları bırakmayan hastalara göre belirgin şekilde yüksek olduğu bulunmuştur (62). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) hipertansiyon yönetimine yönelik kılavuzu, hipertansiyonun inme riskini önemli ölçüde artırdığını ve bu riskin ilaç tedavisi ile kontrol altına alınması gerektiğini vurgulamaktadır (49).

Çalışmalarda erkeklerin genelde daha erken yaşlarda inme geçirdiği, kadınların daha ileri yaşlarda inme riskiyle karşı karşıya kaldıklarını, tedavi kesildikten sonra bu risk kadınlarda daha belirgin olduğu belirtilmiştir (63). Çalışmamızda erkek cinsiyet hem antiagregan bırakıp inme geçiren hem de antikoagülan bırakıp inme geçiren hasta popülasyonunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum, çalışmamızda erkek popülasyonunun daha çok olmasına bağlı olabilir. Ancak kadınlarda östrojenin koruyucu etkisi nedeniyle de erkeklerin inme riski bu gruplarda anlamlı saptanmış olabilir.

Çalışmamızda bir diğer komorbid durum olan AF, antikoagülan bırakması sonrası inme geçiren hastalarda anlamlı düzeyde yüksek saptandı, AF'nin inme gelişmesi üzerinde 4-5 kat daha fazla riske yol açtığını biliyoruz bu da AF'si olan hastalarda antikoagülan ilaç kesimi yapılmasında daha dikkatli olunması gerektiği, özellikle inme gelişimi açısından yüksek riski gruplarda kısa süreli kesimlerde de köprüleme tedavisi gerekebileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda, literatür ile benzer şekilde, HT, KBY, AF, geçirilmiş inme öyküsü olan hastalarda, AT bırakılma sonrası iskemik inme/GİA geçirme

riskinin arttığını saptadık. Antiagregan ilaç bırakma sonrası inme geçiren hastalarda, HT'nin daha belirleyici bir risk faktörü olduğu saptandı. Çalışmamız literatüre ek olarak antitrombotik tedavi bırakma kararının dikkatlice değerlendirilmesi ve komorbiditesi olan hastalarda tedavinin sürekliliğinin sağlanması gerektiğini göstermektedir. Özellikle inme geçiren ve komorbiditesi olan hastalar, tedavinin kesilmesi durumunda daha büyük komplikasyon riskleriyle karşı karşıya kalmaktadır.

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu, ASA kullanımının ani kesilmesinin, özellikle endikasyon dışı başlandığında, hastaların trombotik komplikasyonlar için risk altında olduğunu vurgulamaktadır. Tedavi bırakıldığında, kullanım süresinden bağımsız olarak inme riskini artabileceği vurgulanmıştır (65). Herhangi bir endikasyon olmadan AT kullanan hastaların, inme riskini arttıracak komorbiditesi olmadığı için, endikasyon ile AT kullanan hastalara göre daha az iskemik inme/GİA gelişme riski olduğu düşünülebilir. Ancak çalışmamızda, endikasyon dışı ilaç kullanan hastalar ile endikasyonlu ilaç kullanan hastalar arasında inme şiddeti-inme riski-inme özürüllüğü açısından bir fark saptanmamıştır. Bu da primer profilakside endikasyon dışı AT ilaç kullanımının yeri olmadığını göstermiştir. Gereksiz yere başlanan AT tedavi kesilmesi, endikasyonla AT başlanan hastalardaki ilaç kesimi kadar tehlikeli olabilmektedir.

CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events) çalışmasında hastaların TOAST sınıflaması kullanılarak inme nedenleri gruplandırılmış, klopidoğrel ve ASA kombinasyonu, küçük damar hastalığı ve aterosklerotik nedenlerle 90 gün boyunca akut iskemik inme veya GİA geçirmiş yüksek riskli hastalarda tekrar inme riskini önemli ölçüde azaltmıştır (66). Küçük damar tıkanıklığı olan hastalarda yapılan SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) çalışması, laküner inme geçiren hastalarda ASA tedavisinin etkili olduğunu ve rekürren inmelerin önlenmesinde güvenli bir tedavi olduğunu göstermiştir (67). Çalışmamızda, özellikle AT ilaç bırakıp inme geçiren 1. grup ve antitrombotik ilaç düzenli kullanırken inme geçiren 2. gruptaki hastalarda büyük arter

aterosklerozu oranı antitrombotik ilaç kullanmayıp ilk kez inme geçiren kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptadık. Büyük arter aterosklerozu olan hastaların çoğunluğu ASA tedavisi kullanmaktaydı. İnme gelişiminde, AT ilaç kullanımı kadar aterosklerotik risk faktörü yönetiminin de iyi yapılması gerektiği sonucuna varıldı. Ülkemizde, bu durumun, ASA ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçların yaygın kullanımı ve olası dirençle ilgili olabileceği düşündürdü.

ASA'nın antiplatelet etkisi, oral alımdan sonra genellikle 30 dakika ila 1 saat içinde başlar. ASA, trombositlerde COX-1 enzimini geri dönüşümsüz bir şekilde inhibe eder. Bu inhibisyon, tromboksan A2 üretimini baskılar ve trombosit agregasyonunu azaltır. ASA'nın etkisi, trombositlerin ömrü boyunca, yani 7-10 gün devam eder, çünkü yeni trombositler oluşana kadar COX-1 aktivitesi geri kazanılmaz. Bu, ASA'nın antitrombotik etkisinin uzun süreli koruma sağladığını gösterir (48). Klopidoğrel oral alımından sonra antiplatelet etkisi, genellikle 2 saat içinde başlamaktadır. İlacın maksimum etkisine ulaşması ise birkaç gün sürebilir, genellikle 3-7 gün içinde tam etki sağlanır. Bu süre zarfında trombosit agregasyonu anlamlı ölçüde inhibe edilir. Klopidoğrel, trombositlerin ömrü boyunca (yaklaşık 7-10 gün) etki eder, çünkü trombositlerdeki P2Y₁₂ ADP reseptörlerini irreversibl bir şekilde inhibe eder (68). Varfarin'in etki başlama süresi genellikle birkaç gün içinde gerçekleşir. Oral alımından sonra varfarin, karaciğerde K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerini (II, VII, IX, ve X) inhibe eder. Ancak bu faktörlerin yarılanma ömrü nedeniyle, varfarinin tam antikoagülan etkisi 2-7 gün arasında ortaya çıkar. Varfarinin tam etkisi, INR'nin hedef aralığına ulaşmasıyla (genellikle 2.0-3.0) sağlanır. Koruyuculuk süresi ise ilaç kesildikten sonra yeni pıhtılaşma faktörlerinin sentezlenmesiyle ilişkilidir ve bu süreç yaklaşık 5-7 gün sürer. Varfarin etkisi bu süre zarfında azalır ve kanın normal pıhtılaşma kapasitesi geri döner. DOAK etkinlik başlama süreleri ve koruyuculuk süreleri açısından geleneksel antikoagülan olan varfarine göre daha hızlı ve daha öngörülebilir özelliklere sahiptir. Başlama süresi, dabigatran için antikoagülan etkisi oral alımdan sonra 1-2 saat içinde başlar. Maksimum plazma konsantrasyonuna hızlıca ulaşır ve trombin inhibisyonu sağlar. Rivaroksaban ve apiksaban için ise

bu ilaçlar da oral alımdan sonra yaklaşık 2-4 saat içinde etkin hale gelir. Her iki ilaç da faktör Xa inhibisyonu yoluyla çalışır ve antikoagülan etki hızla başlar iki ilaç da faktör Xa inhibisyonu yoluyla çalışır ve antikoagülan etki hızla başlar (42, 60).

Antitrombotik ilaçlar, kardiyovasküler olayların önlenmesinde hayati öneme sahipken, cerrahi işlemler sırasında kanama riski artıran bir faktör olarak değerlendirilmektedir (47). Günlük pratikte, bazı durumlarda antitrombotik tedavinin kesilmesi gerekmektedir. Literatürde en yaygın olarak belirtilen bırakma nedenleri; cerrahi müdahaleler, kanama riski, yan etkiler, hasta uyumsuzluğudur (37,65).

İnvaziv işlemler, kanama risklerine göre düşük ve yüksek riskli olarak ayrılmaktadır. Genellikle endoskopik girişimler, diş çekimi, birçok oftalmolojik girişim ve kalp kateterizasyonu gibi perkütan damar yolu girişimleri düşük kanama riskine sahip işlemler olarak kabul edilir. Yüksek kanama riski taşıyan cerrahi müdahaleler arasında batın, pelvik, ortopedik, nöroşirürjikal, kardiyak işlemler yer almaktadır (69).

İlaç kesimi planlanan hastalarda OAK yönetiminin 2 amacı vardır. Birinci amaç; tromboembolizm riskini en aza indirmektir ve bu nedenle OAK mümkün olan en kısa süreyle kesilmelidir. İkinci amaç perioperatif kanamayı önlemektir, bunun için işlem sırasında koagülasyon parametrelerinin normal olmasını sağlamak gereklidir. Dikkate alınması gereken hususlar arasında, prosedürün kanama riski, kanama olması durumunda ortaya çıkacak sonuçlar, hastaya özgü risk faktörleri yer alır.

Son kılavuza göre; AF'li hastalarda (mekanik kapak hastaları, yakın zamanda inme veya TIA geçiren hastalar hariç), invaziv bir prosedür veya cerrahiye girmesi planlanan ve OAK kullanan hastalarda, köprüleme yapılmaksızın tedavinin geçici olarak kesilmesi önerilmektedir (41). Bunun sebebi, köprüleme tedavisinin kanama riskini artırabilmesi ve birçok hastada kısa süreli antikoagülan kesilmesi sonrası tromboembolik riskin düşük seyretmesidir. Bu gibi durumlarda tromboembolizm insidansı genellikle <%1

olarak saptanmıştır. Bruise-Control çalışması, yıllık tahmini inme riski $\geq$ %5 olan, AF veya mekanik kapağı olan hastalar arasında, köprüleme yapılan ve varfarin kullanımına devam ettiren gruplar karşılaştırılmıştır. Köprüleme grubunda hematoma saptanma oranının 4 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (72). Ancak hangi prosedürlerin hangi hastalarda güvenli bir şekilde uygulanabileceğini tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. DOAK kullanan AF'li hastalarda, DOAK'ın kesilme zamanlaması, ilacın özellikleri, böbrek fonksiyonu ve prosedürün kanama riskine göre planlanmalıdır. DOAK kullanan ve invaziv bir girişim nedeniyle ara verilen AF'li hastalarda, genel olarak, hemostaz sağlandığı zaman düşük kanama riskli cerrahiden sonraki gün ve yüksek kanama riskli cerrahiden sonraki 24-72. saatte antikoagülasyona yeniden başlanması makul bir öneri olarak sunulmaktadır. Varfarin kullanan AF'li hastalarda da (mekanik kapak veya yakın zamanda inme veya TIA geçiren hastalar hariç), düşük molekül ağırlıklı heparin ile köprüleme antikoagülasyon önerilmemektedir (41).

Ancak, bu tür öneriler her zaman hastanın bireysel tromboembolik riski, kanama riski ve cerrahi işlemin doğasına bağlı olarak bireyselleştirilmelidir. Bazı hastalarda, varfarin tedavisinin bir işlem veya ameliyat için kesilmesi sırasında tromboemboli riskini azaltmak için “köprüleme” antikoagülasyon uygulanabilir. BRIDGE çalışmasında; köprüleme olmaksızın varfarinin kesilmesinin köprüleme yapılan gruba göre dezavantajlı olmadığı görülmüştür. Altı gözlemsel çalışmanın meta-analizinde, yüksek tromboembolik riski olmayan ve profilaktik dozda ya da köprüleme tedavisi almayan hastalarda genel tromboembolik olay oranı %0,6 olarak bildirilmiştir (70).

DOAK tedavisinin kısa süreli kesilmesi ile ilgili gözlemsel çalışmalar da benzer sonuçlar göstermiştir. PAUSE (Perioperative Anticoagulation Use for Surgery Evaluation) kohort çalışması, ortalama CHADS2 skoru 2.1 ve CHA2DS2-VASc skoru 3.5 olan hastalar arasında, köprüleme yapılmaksızın DOAC kısa süreli kesildiğinde düşük tromboembolik olay insidansı bulmuştur (71). Bu durum, düşük-orta düzeyde tromboemboli riski olan hastalarda, köprüleme yapılmadan antikoagülasyonun kesilmesinin, kabul edilebilir

düzeyde inme/GİA riskiyle birlikte düşük kanama riski sağlayabileceğini düşündürmektedir. Mekanik kapağı olan ve yakın zamanda inme/GİA veya diğer yüksek risk belirteçleri bulunan hastalar çoğu çalışmaya dahil edilmemiştir ve bu hastalar köprüleme antikoagülasyonundan yine de fayda görebilirler; bu kararlar kişiye özel alınmalıdır.

Amerikan Kardiyoloji komitesi (ACC)/ Amerikan Kalp Derneği (AHA)/ Amerikan Göğüs Doktorları Topluluğu (ACCP)/ Kalp Ritim Derneği (HRS) düşük kanama riski nedeniyle dental, dermatolojik ve bazı oküler prosedürlerde antikoagülanların veya antiplatelet ajanların perioperatif olarak kullanılmaya devam edilmesini öneren kanıta dayalı kılavuzlar yayınlamıştır (41). Amerikan Göğüs Doktorları Topluluğu (ACCP) 2022 kılavuzunda AT tedavilerin cerrahide ara verildikten sonra ilk fırsatta yeniden başlanması gerektiğini vurgulamıştır (74). Ancak, bazı hastalar için, inme ve diğer tromboembolik olaylardan kaynaklanan artan morbidite ve mortalite riski, kanama riskinden daha ağır basabilir (75,76).

Tromboembolizmi önlemek için antikoagülasyon, antikoagülasyonun kesilme süresi ilacın farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini, hastanın böbrek fonksiyonunu ve işlemin kanama riskini hesaba katmalıdır.

Douketis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antikoagülan tedavi kullanan hastalarda cerrahi veya invaziv prosedürler öncesinde ilaç bırakma süreleri incelenmiştir. Hastalar, 1-7 gün, 8-30 gün ve daha uzun sürelerle tedaviyi bırakanlar olarak gruplandırılmıştır. Çalışmada, kısa süreli (1-7 gün) ilaç kesintisinin çoğu zaman güvenli olduğu, ancak tromboembolik riski yüksek hastalarda bu kesintinin dikkatli bir şekilde yönetilmesi gerektiği vurgulanmıştır (71). Yine bir diğer çalışma olan Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, antikoagülan tedavi kullanan hastalarda ilaç bırakma süreleri benzer şekilde sınıflandırılmıştır. Özellikle cerrahi girişim öncesinde 1-7 gün ara verilmesi sık görülmüş, bu sürenin uzatılmasının (8-30 gün veya daha fazla) tromboembolik riskin artmasına yol açabileceği belirtilmiştir (62). Spyropoulos ve Douketis'in yaptığı çalışmada, antikoagülan ve antiagregan tedavi gören hastalarda, ilaç

bırakma süresinin nasıl yönetilmesi gerektiğini incelemiş, hastalar yine benzer şekilde 1-7 gün, 8-30 gün ve >30 gün gruplarına ayrılmıştır. Cerrahi işlemin türüne bağlı olarak, daha kısa sürelerle ilaç bırakma (örneğin, 1-7 gün) genellikle güvenli olarak kabul edilmiştir. Ancak, uzun süreli (>30 gün) ilaç bırakma durumlarında, tromboz riskinin ciddi şekilde arttığı belirtilmiştir (77).

Bizim çalışmamızda da hastalar benzer şekilde 1-7 gün, 8-30 gün ve 30 günden uzun süre ilaç bırakma olarak gruplandırıldı ve bu gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak AT ilaç bırakma sonrası inmenin en sık ilk 7 günde meydana geldiği görüldü. Bu da kısa süreli de olsa ilaç kesmenin riskli olduğunu, ilaç keserken süreden bağımsız, iyi düşünülmesi gerektiğini düşündürmüştür. Ancak antikoagülan ilaç grubunda 30 günden daha uzun süre ilaç bırakma sonrası iskemik inme/GİA geçiren hasta sayısı, 8-30 gün aralığından ilaç bırakma sonrası iskemik inme/GİA geçiren hasta sayısına göre daha fazla olduğu görüldü. Bu da antikoagülan ilaç kesilen hastalarda zaman kaybetmeden tekrar tedaviye başlanması gerektiğini, gün geçtikçe iskemik inme/GİA riskini arttırdığını düşündürmektedir. Çalışmamızda hastaların hiçbirinde antikoagülan-antiagregan tedavi kesilmesi sonrası köprüleme tedavisi başlanmamıştı. Antikoagülan ilaç kesilen inme açısından yüksek riskli hastalarda tedavi kesimiyle birlikte köprüleme tedavisi başlanması, özellikle ilk 7 gün iskemik inme/GİA görülme sıklığı azalabilirdi.

İlaç kullanım süresinin inme ile ilişkisi incelendiğinde, RE-LY ve ROCKET AF çalışmalarında, rivaroksaban ve varfarin kıyaslanmış olup her iki antikoagülan ilaç için tedaviyi daha uzun süre kullanan hastaların inme riskinin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (54, 69). CAPRIE çalışmasında, klopidoğrel ve ASA gibi antiplatelet ilaçların uzun süreli kullanımının etkinliğini incelemiştir. Araştırma, inme, miyokard enfarktüsü ve periferik arter hastalığı gibi trombotik olayların önlenmesinde uzun süreli klopidoğrel tedavisinin ASA tedavisinden daha etkili olduğunu göstermiştir (62). Bizim çalışmamızda, antikoagülan bırakıp inme geçiren hasta grubunda AT ilacın daha uzun kullanılması, antiagregan tedavi kesilmesi sonrası inme geçiren hasta grubuna göre anlamlı saptandı. Bu, vücudun tedaviye alışması ve pıhtı oluşum

riskinin tedavi sırasında daha iyi kontrol edilmesiyle ilişkilidir. Klopidoğrel'in uzun süreli kullanımı ASA'dan daha etkili bulunmuştur çünkü farklı bir mekanizma ile trombosit agregasyonunu baskılar (59, 69). Antiplatelet ilaçların uzun süreli kullanımının inme ve diğer trombotik olayları önlemede etkili olduğu, trombosit agregasyonunun inhibisyonuna dayanan mekanizmalarla açıklanmaktadır. Ancak bu mekanizma aynı zamanda kanama riskini de artırmaktadır, bu yüzden uzun süreli tedavi kararı bireyselleştirilmiş olmalıdır (65, 57, 66, 67, 68).

Schulman ve arkadaşlarının yaptığı ilaç bırakma nedenlerinin değerlendirildiği çalışmada en sık karşılaşılan neden, bireysel sebepler ve diş çekimi gibi düşük riskli invaziv işlemler olmuştur. Bu çalışmada özellikle antiagregan ilaç kullanan hastaların %48,8'i diş çekimi nedeniyle ilaçlarını bırakırken, antikoagölan kullanan hastaların %36,5'i benzer bir sebeple tedaviye ara vermiştir. Özellikle diş çekimi gibi küçük müdahalelerde kanama riski yüksek olmadığı sürece antitrombotik ilaçların kesilmesinin gerekli olmadığını belirtmektedir (78). Pistors ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada bireysel sebepler ise %37-45,8 oranında ilaç bırakma nedenleri arasında saptamış olup hasta uyumu, yan etkiler veya ilaca ulaşamama gibi kişisel nedenlerle tedaviyi bırakma sıkça karşılaşılan durumlardan olduğunu, bu durumun önüne geçmek için hasta eğitimi ve farkındalığın artırılması gerektiği vurgulanmaktadır (79). Çalışmamızda da en sık ilaç nedeni, bireysel sebepler ile 142 (%71,0) hasta olarak saptandı. İkinci olarak da periprosedürel nedenler ile ilaç bırakma 43 (%21,5) olduğu görüldü. Periprosedürel nedenler arasında 22 hastanın en sık diş çekimi sebebi ile ilacı bıraktığı saptandı. Bu bilgiler çalışmamızdaki antitrombotik ilaçların bırakılma nedenlerinin literatürle uyumlu olduğunu ortaya koymakta ve klinik pratikte bu sürecin dikkatlice yönetilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Antitrombotik tedaviyi bırakan hastalarda inme riskinin artışına yol açan nedenler, çeşitli klinik ve kişisel faktörlerden kaynaklanır. En sık nedenin ilaç unutma, ilaca ulaşamama gibi bireysel nedenler olduğu ve bu da hasta eğitiminin bu aşamada ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Özellikle diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, kanama komplikasyonları riski daha yüksek olabilir, bu da tedavi bırakma ihtimalini

arttırabilir. Ancak, bu tür durumlarda hasta eğitimi ve yönetiminin önemi büyüktür. Pisters ve arkadaşları, hasta uyumunu artırmak için bireysel eğitim programlarının ve sağlık hizmetlerine erişimin güçlendirilmesinin, antitrombotik tedaviye devam oranlarını artırabileceğini önermektedir (79).

Birleşik Krallıkta yapılan retrospektif çalışma, iskemik inme ve GİA geçiren hastalarda antiplatelet tedavi modellerini ve sonuçlarını incelemiş, klopidoğrel veya ASA kullanan hastalarda rekürren inmelerin düşük olduğunu, ancak bu tedaviler kesildikten sonra rekürren inme riskinin önemli ölçüde arttığını ortaya konulmuştur (80). PLOS–ONE meta-analizi, antitrombotik tedavinin rekürren inme önleme üzerindeki etkilerini karşılaştıran birçok randomize klinik çalışmayı değerlendirmiş. ASA monoterapisi, rekürren inmeleri önlemede daha az etkili bulunmuş, ancak klopidoğrel ve ASA kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda inme riski azalmış, ancak kanama riski daha yüksek olduğu saptanmış. Antikoagülan tedavi (özellikle DOAK'lar) ise kardiyembolik inmelerde daha etkili bulunmuş olup kesildikten sonra rekürren inme riski hızla arttığı belirlenmiş (81). CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) çalışması, klopidoğrel'in ASA ile karşılaştırıldığında vasküler olayları önlemede daha etkili olduğunu ve kanama risklerinin iki ilaç arasında benzer olduğunu göstermiştir. Ancak, klopidoğrel tedavisinin ASA ile karşılaştırıldığında rekürren inme riskini azaltmada anlamlı bir fark yaratmadığı da bildirilmiştir (82). Hao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, klopidoğrel ve ASA kombinasyonu, tek başına ASA kullanan hastalara göre, akut iskemik inme ve yüksek riskli GİA hastalarında rekürren inme riskini önemli ölçüde azalttığından bahsetmiştir (83). Çalışmamızda, düzenli AT ilaç kullanırken inme geçiren 2. grupta rekürren inme anlamlı yüksek saptandı. Bırakılan AT ilaçlar ve rekürren inme riski değerlendirildiğinde ise klopidoğrel kesilmesi sonrası rekürren inme, ASA kesilmesi sonrası ise ilk inme anlamlı yüksek saptandı. Primer profilakside ASA kullanan ve kesilmesi planlanan hastalarda tedavi kesilmesinin dikkatli planlanması gerektiği çünkü ASA kesimi sonrası ilk inme riskinin yüksek olduğunu gösterdi. Sekonder profilakside minör inme nedeni ile ilk üç hafta dual antiplatelet tedavisi kullanan

hastalarda, üç hafta sonunda antiagreganlardan biri kesilmesi planlandığında, klopidoğrel ile devam edilebileceğini düşündürmüştür.

AF hastalarında yapılan bir çalışmada, oral antikoagülanları kesen hastaların inme riski belirgin şekilde artmış ve ilaç kesildikten sonraki ilk 30 gün içinde inme geçiren hastaların mortalite oranlarının, tedaviye devam eden hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (84). Apiksaban kullanan hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, tedaviyi kesen hastaların inme sonrası hayatta kalma oranlarının, tedaviye devam edenlere kıyasla daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu durum, antitrombotik tedavinin kesilmesinin inme sonrası mortaliteyi artırabileceğini göstermektedir (85). Çalışmamızda AT ilaç bırakıp inme geçiren birinci grupta mortalite oranı, ilaç kullanmayıp inme geçiren kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. İlaç bırakmadan inme geçiren grupta mortalite oranı ise diğer iki gruptan istatistiksel olarak farklı saptanmadı. Hastaların yaş arttıkça mortalitenin arttığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Yaş arttıkça mortalitenin artması beklenen bir sonuçtur. ABY+KBY olan hasta grubunun daha mortal seyrettiği saptanmış olup, ABY ve KBY'nin tromboz riskini arttırdığı biliniyor, ancak diğer gruplar ile kıyaslandığında daha mortal seyretmesi şaşırtıcı bulunmuştur. Yine hastaların giriş NIHSS yüksek olması yani inme şiddetinin fazla olması istatistiksel olarak anlamlı olup, NIHSS arttıkça mortalitenin ve özürlülüğün artması beklenen bir sonuçtur. Yine çalışmamızın sonuçlarında olan yoğun bakım yatış süresinin servis yatış süresine göre uzun olan hastaların daha mortal seyretmesi beklenen bir sonuçtur. Bu da komorbid özellikleri olan hastaların yoğun bakımda yatış riskinin yüksek olması ve yine komorbid özellikleri olan hastaların olmayanlara göre daha yüksek ölüm oranına sahip olduğunu düşündürür ve beklenen bir sonuçtur.

6.SONUÇ

Bu çalışmada, AT tedavi kesilmesinin iskemik inme ve GİA riskini artırdığına dair önemli bulgular elde edilmiştir. Hem primer hem de sekonder profilaksi için kullanılan AT tedavilerinin kesilmesi, özellikle ilk 7 gün içinde ciddi bir risk oluşturmakta, bu da tedavi sürekliliğinin önemini vurgulamaktadır. Antikoagülan tedavi kesilen hastalarda inme ve GİA riskinin özellikle uzun süreli tedavi bırakmalarında daha yüksek olduğu görülmüş, bu durumun tedaviye erken dönemde tekrar başlanması gerektiğini düşündürmüştür. Ayrıca, ASA ve klopidoğrel gibi antitrombotik ilaçların kesilmesi sonrası rekürren inme riskinin arttığı, bu ilaçların uzun süreli ve düzenli kullanımının ise koruyucu etkisinin olduğu görülmüştür.

Çalışmamız, özellikle AF, HT, böbrek yetmezliği gibi komorbiditeleri olan hastalarda AT tedavi kesilmesinin dikkatle ele alınması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmada, AT ilaç bırakma sonrası inme geçiren hastaların önemli bir kısmında büyük arter ateroskleroza ve kardiyoemboli oranlarının yüksek olduğu, bu hastaların antitrombotik tedavi altında olmalarına rağmen rekürren inme riski taşıdıkları görülmüştür. İlaç kesimi sonrası mortalitenin de arttığı görülmüş olup, antitrombotik tedavinin kesilmesi durumunda, özellikle yüksek riskli hastalarda dikkatli olunması gerektiği sonucuna varılmıştır.

AT tedavinin bırakılması sonrası yaşanan inme olaylarının yanı sıra, bu olayların klinik sonuçları da dikkat çekicidir. Hastaların tedaviye devam ettiklerinde, serebrovasküler sağlıklarını koruma ve komplikasyon riskini azaltma olasılıklarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamız, antitrombotik tedavisinin yönetiminin, hastaların mortalite ve morbiditeleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu vurgulamaktadır.

Bu belirsizlik, klinik pratiğe yönelik önemli zorluklar yaratmakta; hastaların tromboz ve kanama riskleri arasında uygun bir denge sağlamaya çalışırken, karar verme süreçlerinde zorlanılmaktadır. Dolayısıyla, preoperatif

dönemde AT tedavinin yönetimi, multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu çalışma, preoperatif dönemde AT tedavinin kesilmesi ile ilgili karar verme süreçlerinin netleştirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Bu durum hastanın bireysel özelliklerine, komorbiditelerine ve cerrahinin niteliğine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Literatürde, özellikle endikasyon dışı AT kullanımının klinik sonuçları üzerindeki etkilerini analiz eden çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, çalışmamız bu bağlamda literatüre özgün bir katkı sunmaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız, retrospektif ve sınırlı bir hasta popülasyonundan oluşmaktadır. İnme geçirme zamanlaması ile AT tedavi kesilme zamanlaması arasındaki ilişkiyi daha net anlamak için daha geniş çaplı ve uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecek araştırmalar, tedaviye uyumsuzluk nedenlerinin daha ayrıntılı incelenmesini ve tedavi yanıtındaki bireysel farklılıkların daha iyi anlaşılmasını hedeflemelidir.

Sonuç olarak, AT tedavisinin planlanmasında kişiye özgü risklerin dikkatlice değerlendirilmesi, tedavinin kesilmesinden kaynaklanan komplikasyonları en aza indirmek için multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesi gerekmektedir.

Antitrombotik Tedavi Kesiminin İskemik İnme ve Geçici İskemik Atak Gelişimi Üzerine Etkisi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Değişik endikasyonlarla başlanan antitrombotik (AT) ilaçlar cerrahi işlem öncesinde kanama komplikasyonlarını azaltmak için bazen nedensiz şekilde, bazen de kullanıcı isteği ile kesilmektedir. Ancak bu ilaçların kontrolsüz kesilmesi yeni iskemik inme gelişimi ve/ya tekrarlamasına neden olabilir. Primer veya sekonder profilaksi amacıyla başlanan tedavilerin kesilmesi sonrasında ortaya çıkabilecek inme tablosunu değerlendirmek, bu inmelerin özelliklerini belirleyebilmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

Yöntem: Kliniğimize iskemik inme ve/ya GİA tanısı ile yatışı yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Primer veya sekonder profilaksi amacıyla başlanan AT tedavilerin kesimi sonrası inme gelişen hastalar, ilaçları düzenli kullanırken inme geçiren hastalar ve ilk kez inme geçiren hastalar olmak üzere üç grup hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya AT kesimi sonrası iskemik inme/GİA gelişen 200, ilaç kullanırken iskemik inme/GİA gelişen 150 ve ilaç kullanmıyorken iskemik inme/GİA gelişen 150, toplam 500 hasta dahil edildi. Hastaların %59'u erkekti. TOAST sınıflamasına göre %51,8 oranında büyük arter ateroskleroza gözlendi. Hastalarda en sık ilaç bırakma nedeni bireysel nedenler idi (%71). Diğer en sık nedenler periprosedürel nedenlerdi. Periprosedürel nedenler arasında diş çekimi en sık ilaç bırakma nedeni idi. İlk 7 gün içinde inme geçirme riski diğer zamanlara göre daha yüksek saptandı. Hastaların mortaliteleri değerlendirildiğinde mRS=6 olan hastaların yaşları, ABY olması, YBÜ yatış süreleri istatistiksel olarak yüksek saptandı.

Sonuç: Çalışmamız sonunda özellikle endikasyonsuz başlanan AT tedavi sonrasında ilaç bırakmanın riskli olduğunu saptadık. Endikasyonlu tedavide bile bu risk devam etmektedir. AT tedavi endikasyonu olan hastaya başlanmalıdır. Minör girişimlerde AT tedavinin kesilmesine gerek yoktur. Diş

çekimi sırasında hasta riskli ise ilaç kesilmeli, süre minimum tutulmalıdır. Antikoagölan kullanan hastalarda gerçekten gerekli olduğunda ilaç kesimi yapılmalıdır

Anahtar kelimeler: antitrombotik, inme, ilaç kesimi



The Effect of Antithrombotic Therapy Discontinuation on the Development of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack

ABSTRACT

Introduction and Goals: Antithrombotic (AT) drugs, initiated for various indications, are sometimes discontinued before surgical procedures to reduce bleeding complications, either without medical necessity or at the patient's request. However, the uncontrolled cessation of these medications can lead to the development or recurrence of new ischemic strokes. This study aims to evaluate the characteristics of strokes that occur after the discontinuation of treatments initiated for primary or secondary prophylaxis and to identify the features of these strokes.

Methods: Patients admitted to our clinic with a diagnosis of ischemic stroke and/or transient ischemic attack (TIA) were evaluated retrospectively. Three groups were included in the study: patients who developed stroke after discontinuation of AT therapy initiated for primary or secondary prophylaxis, patients who experienced stroke while on regular AT medication, and patients who experienced their first-ever stroke. The data from these patients were analyzed statistically.

Results: The study included 200 patients who developed ischemic stroke/TIA after stopping AT therapy, 150 patients who experienced ischemic stroke/TIA while on medication, and 150 patients who developed ischemic stroke/TIA without using AT therapy, for a total of 500 patients. Of these, 59% were male. According to the TOAST classification, large artery atherosclerosis was observed in 51.8% of cases. The most common reason for stopping medication was personal reasons (71%). Other frequent reasons were periprocedural causes, with dental extractions being the most common. The risk of stroke was found to be higher within the first 7 days after discontinuing the medication compared to other periods. Mortality analysis revealed that patients with an mRS score of 6 had statistically significant higher ages, acute kidney failure, and longer ICU stays.

Conclusion: Our study found that discontinuing AT therapy, particularly when started without clear indication, poses significant risks. Even

in cases where the therapy is indicated, the risk remains. AT therapy should be initiated based on proper indications. In minor interventions, there is no need to stop AT therapy. In the case of dental extractions, if the patient is at high risk, the medication should be discontinued, but the duration should be minimized. Discontinuation of anticoagulant therapy should only occur when absolutely necessary.

Keywords: antithrombotic, stroke, medication discontinuation



KAYNAKLAR

1. Bruce C V Campbell PK. Stroke. Lancet 2020; 396: 129–42. 2020;396:129–42.
2. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 50, Stroke. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. E344–418.
3. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. Stroke. 2008 May 1;39(5):1647–52.
4. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-Term Risk of Recurrent Stroke After a First-Ever Stroke The Oxfordshire Community Stroke Project [Internet]. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/>
5. Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. Vol. 16, Cerebrovascular Diseases. 2003. p. 14–9.
6. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [Internet]. Available from: www.ctsu.ox.ac.uk
7. Baker WL, Johnson SG. Pharmacogenetics and oral antithrombotic drugs. Vol. 27, Current Opinion in Pharmacology. Elsevier Ltd; 2016. p. 38–42.
8. Feigin VL, Krishnamurthi R V., Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: The GBD 2013 study. Neuroepidemiology. 2015 Oct 1;45(3):161–76.

9. Krishnamurthi R V., Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015 Oct 1;45(3):190–202.
10. Amin HP, Madsen TE, Bravata DM, Wira CR, Johnston SC, Ashcraft S, et al. Diagnosis, Workup, Risk Reduction of Transient Ischemic Attack in the Emergency Department Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. Vol. 54, *Stroke*. Wolters Kluwer Health; 2023. p. E109–21.
11. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):720–3.
12. Shahjouei S, Li J, Koza E, Abedi V, Sadr AV, Chen Q, et al. Risk of Subsequent Stroke among Patients Receiving Outpatient vs Inpatient Care for Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 5, *JAMA Network Open*. American Medical Association; 2022.
13. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Dec 1;5(1).
14. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. Vol. 17, *Pathophysiology*. 2010. p. 197–218.
15. Grewer C, Gameiro A, Zhang Z, Tao Z, Braams S, Rauen T. Glutamate forward and reverse transport: From molecular mechanism to transporter-mediated release after ischemia. Vol. 60, *IUBMB Life*. 2008. p. 609–19.
16. Seth Love. Oxidative Stress in Brain Ischemia. *Brain Pathology* 9: 119-131(1999). 1999;9:119–31.

17. Kollikowski AM, Schuhmann MK, Nieswandt B, Müllges W, Stoll G, Pham M. Local Leukocyte Invasion during Hyperacute Human Ischemic Stroke. *Ann Neurol*. 2020 Mar 1;87(3):466–79.
18. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov K V, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications [Internet]. Vol. 6. 2007. Available from: <http://neurology.thelancet.com>
19. Mustafa ŞAHAN U, Salim SATAR D, Filiz KOÇ DA, Ahmet SEBE D. İskemik İnme ve Akut Faz Reaktanları. Vol. 19, ARŞİV. 2010.
20. Love BB, Bendixen BH. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35–41.
21. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: A population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735–40.
22. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May 1;18(5):439–58.
23. Ary G, Oach WR, Hristina C, Ora M, Angano M, Ussmeier AN, et al. The New England Journal of Medicine ADVERSE CEREBRAL OUTCOMES AFTER CORONARY BYPASS SURGERY A BSTRACT Background Acute changes in cerebral function. Vol. 335. 1996.
24. Russo C, Jin Z, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. Atherosclerotic disease of the proximal aorta and the risk of vascular events in a population-based cohort: The aortic plaques and risk of ischemic stroke (APRIS) study. *Stroke*. 2009 Jul 1;40(7):2313–8.

25. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: A review.
26. Ozel T. Iskemik İnmede Etiyoloji, Patofizyoloji ve Klinik Değerlendirme. Türk Radyoloji Seminerleri [Internet]. 2021 Sep 13;189–203. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_56059/Trd%20Sem-9-189.pdf
27. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. Vol. 120, Circulation Research. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 472–95.
28. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. The Lancet. 2016 Aug 20;388(10046):761–75.
29. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–13.
30. Sabarudin A, Subramaniam C, Sun Z. Cerebral CT angiography and CT perfusion in acute stroke detection: a systematic review of diagnostic value. Quant Imaging Med Surg [Internet]. 2014 Aug;4(4):282–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25202664>
31. Edelman RR, Warach S, Lövblad KO, Laubach HJ, Baird AE, Curtin F, et al. MR in patients with acute stroke. Clinical experience with diffusion-weighted [Internet]. Vol. 19, AJNR Am J Neuroradiol. 1998. Available from: <http://www.ajnr.org/content/19/6/>
32. Pan Y, Elm JJ, Li H, Easton JD, Wang Y, Farrant M, et al. Outcomes Associated with Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non-Disabling

- Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA Neurol.* 2019 Dec 1;76(12):1466–73.
33. Ringleb PA, Bousser MG, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V, et al. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Vol. 25, *Cerebrovascular Diseases*. S. Karger AG; 2008. p. 457–507.
34. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2008 Sep 25;359(13):1317–29.
35. Saqqur M, Uchino K, Demchuk AM, Molina CA, Garami Z, Calleja S, et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):948–54.
36. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 52, *Stroke*. Wolters Kluwer Health; 2021. p. E364–467.
37. İnce B. Dual antiplatelet therapy in ischemic stroke. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases*. 2019;25(2):86–93.
38. Balzano Maulaz A, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of Discontinuing Aspirin Therapy on the Risk of Brain Ischemic Stroke [Internet]. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/>
39. Demir Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi M, Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı İ. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ-TEMEL HEMOSTAZ TROMBOZ KURSU ANTİTROMBOSİTER TEDAVİ.

40. Acar B, Akpınar ÇK, Alioglu Z, Arlier Z, Arsava EM, Aytaç E, et al. Use of NOAC in clinical practice of stroke: Expert Opinion of the Turkish Society of Cerebrovascular Diseases. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases*. 2020;26(3):190–235.
41. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Vol. 149, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024. p. E1–156.
42. Weitz JI, Gross PL. New oral anticoagulants: which one should my patient use? [Internet]. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2012/1/536/1501892/bep00112000536.pdf>
43. Peterson BE, Al-Khatib SM, Granger CB. Apixaban to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A review. Vol. 11, *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. SAGE Publications Ltd; 2017. p. 91–104.
44. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, rwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Vol. 143, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. E35–71.
45. Sikorska J, Uprichard J. Direct oral anticoagulants: A quick guide. *European Cardiology Review* . 2017;12(1):40–5.
46. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, Jin J, Duggal A, Babilonia NA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: Analysis of the engage AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc*. 2018 Aug 1;7(16).

47. BRIDGE Study Investigators. Bridging anticoagulation: is it needed when warfarin is interrupted around the time of a surgery or procedure? Vol. 125, *Circulation*. 2012.
48. Mohan KM, Wolfe CDA, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011 May;42(5):1489–94.
49. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018. p. 3021–104.
50. Bruno A, Kent TA, Coull BM, Shankar RR, Saha C, Becker KJ, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): A randomized pilot trial. *Stroke*. 2008 Feb;39(2):384–9.
51. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Giroud M, Lee BC, Mahagne MH, et al. Treat stroke to target trial design: First trial comparing two LDL targets in patients with atherothrombotic strokes. *Eur Stroke J*. 2019 Sep 1;4(3):271–80.
52. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR VASCULAR ACCESS: 2019 UPDATE.
53. Greco A, Occhipinti G, Giacoppo D, Agnello F, Laudani C, Spagnolo M, et al. Antithrombotic Therapy for Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 82, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2023. p. 1538–57.
54. Gladstone DJ, Patrice Lindsay M, Douketis J, Smith EE, Dowlathshahi D, Wein T, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary Prevention of Stroke Update 2020 - ADDENDUM. *Can J Neurol Sci*. 2023 May 1;50(3):481.
55. Wagner ML, Khoury JC, Alwell K, Rademacher E, Woo D, Flaherty ML, et al. Withdrawal of Antithrombotic Agents and the

- Risk of Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016 Apr 1;25(4):902–6.
56. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ôunpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2008 Sep 18;359(12):1238–51.
 57. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011 Sep 8;365(10):883–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1009638>
 58. Weimar C, Cotton D, Sha N, Sacco RL, Bath PMW, Weber R, et al. Discontinuation of antiplatelet study medication and risk of recurrent stroke and cardiovascular events: Results from the PROFESS study. *Cerebrovascular Diseases*. 2013;35(6):538–43.
 59. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke [Internet]. 2004. Available from: www.neurology.org
 60. Broderick JP et al. Withdrawal of antithrombotic agents and its impact on ischemic stroke occurrence. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2509–14.
 61. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: Efficacy and safety of clopidogrel. In: *Vascular Medicine*. Arnold; 1998. p. 257–60.
 62. Garcia DA, Hylek EM. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Vol. 22, *Clinics in Geriatric Medicine*. W.B. Saunders; 2006. p. 155–66.
 63. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: A systematic review. *Stroke*. 2009 Apr 1;40(4):1082–90.
 64. García Rodríguez LA, Soriano LC, Hill C, Johansson S, Rodríguez G. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic

- acid A UK primary care study [Internet]. 2011. Available from: www.neurology.org.
65. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 3227–337.
 66. Zhou Y, Pan Y, Wu Y, Zhao X, Li H, Wang D, et al. Effect of estimated glomerular filtration rate decline on the efficacy and safety of clopidogrel with aspirin in minor stroke or transient ischemic attack: CHANCE substudy (Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Nondisabling Cerebrovascular Events). *Stroke*. 2016 Nov 1;47(11):2791–6.
 67. Benavente OR, White CL, Pearce L, Pergola P, Roldan A, Benavente MF, et al. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. *International Journal of Stroke*. 2011 Apr;6(2):164–75.
 68. Galli M, Franchi F, Rollini F, Been L, Jaoude PA, Rivas A, et al. Platelet P2Y₁₂ inhibiting therapy in adjunct to vascular dose of rivaroxaban or aspirin: a pharmacodynamic study of dual pathway inhibition vs. dual antiplatelet therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022 Nov 1;8(7):728–37.
 69. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL, Ortel TL, Saxonhouse SJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):871–98.
 70. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Vascular Medicine Periprocedural Heparin Bridging in Patients Receiving Vitamin K Antagonists Systematic Review and Meta-Analysis of Bleeding and Thromboembolic Rates. *Circulation*

- [Internet]. 2012;126:1630–9. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA>.
71. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al. Perioperative Management of Patients with Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019 Nov 1;179(11):1469–78.
 72. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al. Pacemaker or Defibrillator Surgery without Interruption of Anticoagulation. *New England Journal of Medicine*. 2013 May 30;368(22):2084–93.
 73. Godier A, Martin AC, Leblanc I, Mazoyer E, Horellou MH, Ibrahim F, et al. Peri-procedural management of dabigatran and rivaroxaban: Duration of anticoagulant discontinuation and drug concentrations. *Thromb Res*. 2015 Oct 1;136(4):763–8.
 74. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JJ, Dager WE, Dunn AS, et al. Executive Summary: Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2022 Nov 1;162(5):1127–39.
 75. Armstrong MJ, Schneck MJ, Biller J. Discontinuation of Perioperative Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Stroke Patients. Vol. 24, *Neurologic Clinics*. 2006. p. 607–30.
 76. Jaffer AK. Perioperative management of warfarin and antiplatelet therapy. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(SUPPL. 4).
 77. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. Vol. 120, *Blood*. American Society of Hematology; 2012. p. 2954–62.
 78. Schulman et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients [Internet]. 2011. Available from: <http://www.eudra.org/emea.html>.

79. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010 Nov 1;138(5):1093–100.
80. Liu X, Jiang J, Li D, Horrow J, Tamada H, Kahl A, et al. Antiplatelet Treatment Patterns and Outcomes for Secondary Stroke Prevention in the United Kingdom. *Cardiol Ther*. 2023 Dec 1;12(4):675–87.
81. Tornyos D, Komócsi A, Bálint A, Kupó P, El Alaoui El Abdallaoui O, Szapáry L, et al. Antithrombotic therapy for secondary prevention in patients with stroke or transient ischemic attack: A multiple treatment network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2022 Aug 1;17(8 August).
82. Ferreira JL, Bhatt DL, Ueno M, Bauer D, Angiolillo DJ. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: Insights from the CAPRIE trial (clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 4;63(8):769–77.
83. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RAC, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2018 Dec 18;363.
84. García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Munk Hald S, Hallas J, Balabanova Y, Brobert G, et al. Discontinuation of oral anticoagulation in atrial fibrillation and risk of ischaemic stroke. *Heart*. 2021 Apr 1;107(7):542–8.
85. Best JG, Cardus B, Klijn CJM, Lip G, Seiffge DJ, Smith EE, et al. Antithrombotic dilemmas in stroke medicine: New data, unsolved challenges. Vol. 93, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2022. p. 939–51.