

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**NON VALVÜLER ATRİYAL
FİBRİLASYONDA KULLANILAN YENİ
NESİL ORAL NON VİTAMİN K
ANTAGONİSTLERİNİN UZUN DÖNEM
KLİNİK SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sidar Şiyar AYDIN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ednan BAYRAM

ERZURUM - 2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLOLAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı.....	3
2.2. Atriyal fibrilasyon Epidemiyoloji ve Etiyolojisi :.....	3
2.3. Atriyal fibrilasyon Patofizyolojisi.....	4
2.4. Atriyal Fibrilasyon Tipleri	6
2.5. Atriyal Fibrilasyonda Tanısal Değerlendime	7
2.6. Atriyal Fibrilasyonda Klinik İzlem	8
2.7. Atriyal Fibrilasyonda İnme ve Kanama Riskinin Değerlendirilmesi.....	9
2.8. Atriyal Fibrilasyonda Oral Antikoagülan Tedavi.....	11
2.8.1. Vitamin K Antagonistleri	11
2.8.2. Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar.....	12
2.8.2.1. Dabigatran Eteksilat	12
2.8.2.2. Rivaroksaban	13
2.8.2.3. Apiksaban	13
2.8.2.4. Edoksaban.....	14
2.9. Atriyal fibrilasyonda Akut Hız ve Ritim Tedavisi	15
2.9.1. Atriyal Fibrilasyonda Akut Hız Kontrolü	15
2.9.1.1. Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Kardiyoversiyon	16
2.9.1.2. Doğru Akım Kardiyoversiyon	17
2.10. Atriyal Fibrilasyonda Uzun Dönem Hız ve Ritm Kontrolü	18
2.10.1. Atriyal Fibrilasyonda Uzun Dönem Hız Kontrolü	18
2.10.2. Atriyal Fibrilasyonda Uzun Dönem Ritim Kontrolü.....	19
2.11. Atriyal Fibrilasyonda Ablasyon Tedavisi	20

2.12. Atriyal Fibrilasyonda Sol Atriyal Apendiks Kapama Tedavisi	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
3.1. Çalışmanın Türü	22
3.2. Hasta Seçimi.....	22
3.3. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR.....	24
4.1. Düşük Doz YOAK Alan Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Genel Özellikler ve Klinik Sonuçlar	25
4.2. Optimal doz YOAK alan Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Genel Özellikler ve Klinik Sonuçlar	28
4.3. Düşük Doz YOAK Kullanan Hastaların CHA2DS2-VASc ve HASBLED Skoruna Göre Dağılımı, Skor Dağılımına Göre Klinik ve Ölüm Sonlanımlarının Karşılaştırılması	31
4.4. Optimal Doz YOAK Kullanan Hastaların CHA2DS2-VASc ve HASBLED Skoruna Göre Dağılımı, Skor Dağılımına Göre Klinik ve Ölüm Sonlanımlarının Karşılaştırılması	33
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Atriyal fibrilasyonda semptom sınıflaması ERHA	8
Tablo 2. Atriyal fibrilasyonda CHA2DS2VASc skoruna göre Antikoagülan kullanımı	10
Tablo 3. Atriyal Fibrilasyonda oral antikoagülasyon önerileri	12
Tablo 4. YOAK çalışmalarının kıyaslanması.....	15
Tablo 5. Farmakolojik Kardiyoversiyonda Kullanılan Ajanlar.....	16
Tablo 6. Farmakolojik kardiyoversiyonda öneriler	17
Tablo 7. Doğru akım kardiyoversiyonda antikoagülasyon önerileri	17
Tablo 8. Atriyal fibrilasyonda hız ve ritim kontrolü için öneriler	18
Tablo 9. Atriyal fibrilasyonda uzun dönem hız kontrolü için öneriler.....	19
Tablo 10. Sol atriyal ablasyon için öneriler.....	20
Tablo 11. Çalışma hastalarının klinik özellikleri	24
Tablo 12. YOAK dağılımı, CHA2DS2VASc ve HAS-BLED skor dağılımı, Ortalama takip süresi, Ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri	25
Tablo 13. Düşük doz YOAK kullanan hastaların genel özellikleri, takip süreleri, ortalama CHA2DS2-VASc ve HASBLED skoru	27
Tablo 14. Düşük doz YOAK kullanımında klinik sonuçlar,ölüm sebepleri ve total ölüm	28
Tablo 15. Optimal doz YOAK kullanan hastaların genel özellikleri, takip süreleri, ortalama CHA2DS2-VASc ve HASBLED skoru	29
Tablo 16. Optimal doz YOAK kullanımında klinik sonuçlar, ölüm sebepleri ve total ölüm.....	30
Tablo 17. Düşük doz YOAK alan hastalarda CHA2DS2-VASc skor dağılımı, skor dağılımına göre embolik klinik ve ölüm sonuçları.....	32
Tablo 18. Düşük doz YOAK alan hastalarda HASBLED skor dağılımı, skor dağılımına göre kanamaya bağlı klinik ve ölüm sonuçları	33
Tablo 19. Optimal doz YOAK alan hastalarda CHA2DS2-VASc skor dağılımı, skor dağılımına göre embolik klinik ve ölüm sonuçları.....	35
Tablo 20. Optimal doz YOAK alan hastalarda HASBLED skor dağılımı, skor dağılımına göre kanamaya bağlı klinik ve ölüm sonuçları	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Atriyal Fibrilasyonlu Hasta EKG'si	3
Şekil 2. Atriyal Fibrilasyonda etiyoloji ve patofizyoloji	4
Şekil 3. Sürelerine göre atriyal fibrilasyon sınıflaması.....	7
Şekil 4. Altta yatan patolojiye göre antiaritmik tercihi.....	20
Şekil 5. Düşük doz YOAK sağkalım eğrisi	37
Şekil 6. Optimal doz YOAK sağkalım eğrisi	37



KISALTMALAR DİZİNİ

ASA	: Asetilsalisilik asit
AF	: Atriyal fibrilasyon
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
b.i.d.	: Günde iki doz
DAK	: Doğru akım kardiyoversiyon
DEF-KY	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
EHRA	: Avrupa Kalp Ritim Birliği
EKG	: Elektrokardiyogram
INR	: Uluslararası normalizasyon oranı
İKK	: İntrakraniyal kanama
KBH	: Kronik böbrek hasarı
KEF-KY	: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KrKl	: Kreatinin klirensi
SA	: Sol atriyum
SV	: Sol ventrikül
OAK	: Oral antikoagülan
o.d.	: Günde tek doz
PAH	: Periferik arter hastalığı
RRA	: Rölatif risk azalması
SAA	: Sol atriyal apendiks
SVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SVO	: Serebrovasküler olay
GİA	: Geçici iskemik atak
GİS	: Gastrointestinal sistem
TÖE	: Transözofageal ekokardiyografi
VKA	: K vitamini antagonisti
YOAK	: Yeni nesil oral antikoagülan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Fuat GÜNDOĞDU, Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK, Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU, Prof. Dr. Serdar SEVİMLİ, Prof. Dr. M. Hakan TAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BİRDAL, Dr. Öğr. Üyesi Gökhan CEYHUN'a eğitimimin yanı sıra tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Ednan BAYRAM ve Dr. Öğr. Üyesi Yavuzer KOZA'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, uzmanlık eğitim sürecimde çok kıymetli zamanlar geçirdiğim değerli asistan arkadaşlarıma, yardımlarını, sevgi ve saygılarını esirgemeyen kardiyoloji kliniği hemşirelerine ve personeline, tezimin çeşitli aşamalarında yardım ve katkılarından dolayı değerli arkadaşlarım; Dr. İbrahim SARAÇ, Dr. Murat ÖZMEN ve Dr. Mustafa ÖZKOÇ'a teşekkür ederim.

Bütün yaşamım ve eğitim sürecimde yanımda olan, sevincimi, üzüntümü, sıkıntımı paylaştığım, her zaman desteklerini hissettiğim, her zaman yanımda olan değerli anneme, babama, kardeşlerime ve hayat arkadaşım sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sidar Şiyar AYDIN

ÖZET

Non Valvüler Atriyal Fibrilasyonda Kullanılan Yeni Nesil Oral Non Vitamin K Antagonistlerinin Uzun Dönem Klinik Sonuçlarının Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmada non valvüler atriyal fibrilasyonda kullanılan yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK)'ın uzun dönem klinik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Kalp Merkezin'de 2015-2018 yılları arasında non valvüler atriyal fibrilasyon tanıyla YOAK başlanan hastaları kapsamaktaydı. Hastalara ait verilere otomasyon sistemi, hasta dosyaları ve poliklinik kayıtlarından ulaşıldı. Mekanik protez kapağı, orta-ileri mitral kapak darlığı, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, intrakardiyak trombüsü, evre dört-beş kronik renal hasarı ve malignitesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastalar iskemik / hemorajik serebrovasküler olay, pulmoner / sistemik tromboembolik olay, gastrointestinal kanama ve iskemik kardiyak olay açısından taranarak mortalite oranları belirlendi. Kullanılan antikoagülan ajanlar etkinlik, güvenilirlik ve klinik sonuçları açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. Verilerin analizi SPSS 20.0 Pocket Programı ile yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $72,42 \pm 8,80$ yıl idi. Hastaların %27'si (202 hasta) apiksaban 5 mg, %6,7'si (50 hasta) apiksaban 2.5 mg, %7,9'u (59 hasta) dabigatran 150 mg, %8,1'i (61 hasta) dabigatran 110 mg, %33'ü (247 hasta) rivaroksaban 20 mg, %17,4'ü (130 hasta) rivaroksaban 15 mg kullanıyordu. Hastaların %80,3'ünde CHA2DS2VASc skoru ≥ 3 idi. Hastaların %44,5'inde (333 hasta) HAS-BLED skoru 2 iken, %16,1'inde (121 hasta) ≥ 3 idi. Ortalama takip süresi Apiksaban 2,5 mg kolunda $25,16 \pm 14,66$ ay, Dabigatran 110 mg kolunda $35,80 \pm 19,26$ ay, Rivaroksaban 15 mg kolunda $31,68 \pm 18,68$ ay, Apiksaban 5 mg kolunda $30,74 \pm 14,13$ ay, Dabigatran 150 mg kolunda $40,80 \pm 20,60$ ay ve, Rivaroksaban 20 mg kolunda ise $34,33 \pm 16,82$ ay idi. Üç ilaç grubunun optimal ve düşük dozları arasında, benzer CHA2DS2VASc ve HASBLED skorları olan hasta grupları karşılaştırıldığında tromboemboli ve kanama komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Mortalite oranları birbirlerine benzer olarak gözlemlendi.

Sonuç: YOAK'ların düşük ve optimal dozlarının karşılaştırılmasında her üç ajan arasında klinik sonuç ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Her üç ajanında optimal ve düşük dozları etkinlik ve güvenlik bakımından birbirlerine benzerdi.

Anahtar Kelimeler: Atriyal Fibrilasyon, CHA2DS2VASc, HASBLED, Yeni nesil oral antikoagülan

ABSTRACT

Comparison of Long-Term Clinical Outcomes of New Generation Oral Non-Vitamin K Antagonists in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation

Objective: The aim of this study was to compare the long time outcomes of new-generation oral anticoagulants used in nonvalvular atrial fibrillation.

Materials and Methods: This retrospective study included patients with nonvalvular atrial fibrillation who were treated with new-generation oral anticoagulant agents in Ataturk University between 2015 and 2018. Patients' informations was obtained from the patient files, otomation system and outpatient clinic records. Patients with mechanical prosthetic valve, heart failure with reduced ejection fraction, mid-advanced mitral valve stenosis, intracardiac thrombosis, stage four-five cronic renal injury and malignancy story were excluded from study. Patients were screened from the point of ischemic/hemoragic serebrovascular events, pulmonary or systemic tromboembolic events, gastrointestinal bleeding and ischemic heart failure and mortality rates were determined. New generation anticoagulant agents were compared for efficiency, safety and clinical outcomes. Data was analyzed with SPSS 20.0 pocket programme.

Results: The mean age of patients was $72,42 \pm 8,80$ years . 27% of patients (202 patients) were on apixaban 5 mg, 6.7% of (50 patients) were on apixaban 2.5 mg, 7.9% of (59 patients) were on dabigatran 150 mg, 8.1% of (61 patients) were on dabigatran 110 mg, 33% of (247 patients) were on rivaroxaban 20 mg treatment, respectively. The percentage of rivaroxaban 15 mg usage was 17.4% (130 patients). The CHA2DS2VASc score was ≥ 3 in 80.3% of patients. The HASBLED score was 2 in 44.5% of patients (333 patients) and was ≥ 3 in 16.1% of patients (121 patients) The mean follow-up time was $25,16 \pm 14,66$ months in Apiksaban 2,5 mg arm, $35,80 \pm 19,26$ months in Dabigatran 110 mg arm, $31,68 \pm 18,68$ months in Rivaroxaban 15 mg arm and $30,74 \pm 14,13$ months in Apixaban 5 mg arm, respectively. The mean follow-up time in Dabigatran 150 mg arm was 40.80 ± 20.60 months, and Rivaroxaban 20 mg arm was 34.33 ± 16.82 months. When the use of optimal and low doses of all three drug groups in patients with similar HASBLED and CHADVASC scores was compared, no statistically significant difference was found in thromboembolism and bleeding complications. The mortality rates were also similar.

Conclusions: No significant difference in clinical outcomes and mortality was found between the low and optimal doses of new-generation oral anticoagulant agents. The optimal and low doses of all three agents were similar in terms of efficiency and safety.

Keywords: Atrial fibrillation, CHA2DS2VASc, HASBLED, New generation oral anticoagulant agents.

1. GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) genel popülasyonda %1-2 oranında görülen ve en sık izlenen kardiyak aritmidir. Akut inme hastalarında sistemik Elektrokardiyogram (EKG) takibiyle %5 oranında AF tanımlanır. AF prevalansı 40-50 yaşlarında %0.5'in altında iken, 80'li yaşlara doğru %5-15 olup, yaşla birlikte artmaktadır. Erkekler kadınlara oranla daha fazla etkilenmektedir. AF gelişme riski 40 yaşına ulaşmış olanlarda yaklaşık %25'tir. AF ölüm, inme ve diğer tromboembolik olayların artışı, kalp yetersizliği, hastaneye yatışlar, yaşam kalitesinin bozulması, egzersiz kapasitesinde azalma ve Sol Ventrikül (SV) işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir (1-3).

Aritminin tablosuna ve süresine dayalı olarak beş AF tipi tanımlanmıştır: ilk kez tanı alan, paroksizmal, ısrarcı, uzun süre ısrarcı ve sürekli AF. AF hastalarının tedavisi AF'ye bağlı olarak gelişen ağır komplikasyonların önlenmesini ve semptomların azaltılmasını hedeflemektedir. AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi antitrombotik tedaviye, ventrikül hızının kontrolüne ve eşlik eden kardiyak hastalıkların tedavisine dayanmaktadır. Güncel pratikte AF'ye bağlı inmenin önlenmesinde antitrombosit tedavi ortadan kalkmış durumdadır ve yerini antikoagülan tedavi almaktadır. Antikoagülan tedavide klinik çalışmaların antikoagülan verilmeyen kollarıyla AF'de artmış inme riski ile ilgili olabilecek klinik ve ekokardiyografik risk faktörleri tanımlanmıştır. AF'de inme risk faktörlerini araştıran/ortaya koyan çalışmalarda geçmişte inme/Geçici İskemik Atak (GİA)/tromboembolizm varlığı, hipertansiyon, diyabet, yaş ve yapısal kalp hastalığının önemli risk faktörleri olduğu görülmüştür. İki boyutlu transtorasik ekokardiyografide orta ile ciddi SV işlev bozukluğunun ve Sol Atriyum (SA) hacim ve boyut artışının varlığı bağımsız ekokardiyografik risk faktörleridir (4).

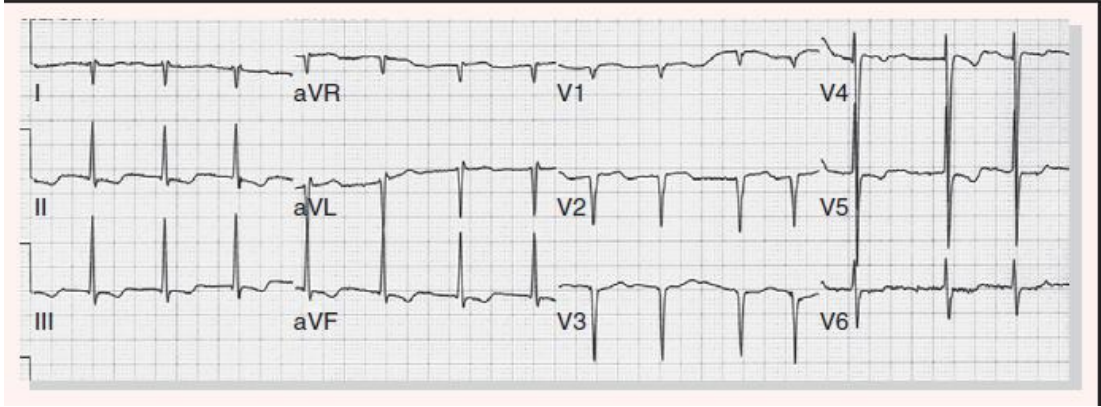
Nonvalvüler AF'si olan hastalar için risk faktörlerine dayalı yaklaşım klinik pratikte kullanılan bir kısaltma ile de ifade edilir: CHA₂DS₂-VASc (konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, büyük 75 yaş (iki kat), diyabet, inme(iki kat), damar hastalığı, 65-74 arası yaş, ve cinsiyet kategorisi (kadın)). Bu kısaltmada 2 puanın inme veya GİA öyküsü veya büyük 75 yaş için verildiği ve 65-74 yaş arası, hipertansiyon,

diyabet, yakın zamanda geçirilen kalp yetersizliği, damar hastalığı (miyokart enfarktüsü, kompleks aort plağı ve geçirilmiş revaskularizasyon, Periferik Arter Hastalığı (PAH)) ve kadın cinsiyeti için 1'er puanın verildiği bir skorlamaya dayanmaktadır. Güncel literatürde CHA2DS2VASc skoru 2 olan erkek, 3 ve üzeri olan kadın için Oral Antikoagulan Tedavi (OAK) tedavi sınıfı 1A olarak önerilir. Günümüzde nonvalvüler AF tedavisinde kullanılan Rivaroksaban, Apiksaban, Dabigatran, Edoksaban yeni nesil oral non vitamin K antagonistleridir. Güncel kılavuzlarda ve çeşitli çalışmalarda mevcut ajanların etkinlik ve güvenlik noktasında birbirlerine kullanım üstünlüğü açısından kesin sınırları yoktur. Bu çalışmada yeni nesil non vitamin K antagonisti antikoagulanların AF tanılı hastalardaki etkinlik ve güvenlikleriyle uzun dönem sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır (5).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atrial Fibrilasyon Tanımı

AF EKG'sinde düzensiz RR aralıkları görülmektedir. Yani, tekrarlayıcı bir patern izlemeyen RR aralıkları (Şekil 1) (6). Yüzey EKG'sinde net P dalgası görülmemektedir. Düzenli görülen bazı atriyal aktiviteler en çok V1 derivasyonunda olup bazı diğer EKG derivasyonlarında da görülebilir. Atriyal siklus uzunluğu gözle görünür olduğunda iki atriyum aktivasyonu arasındaki aralık çoğunlukla değişkendir (7-8).



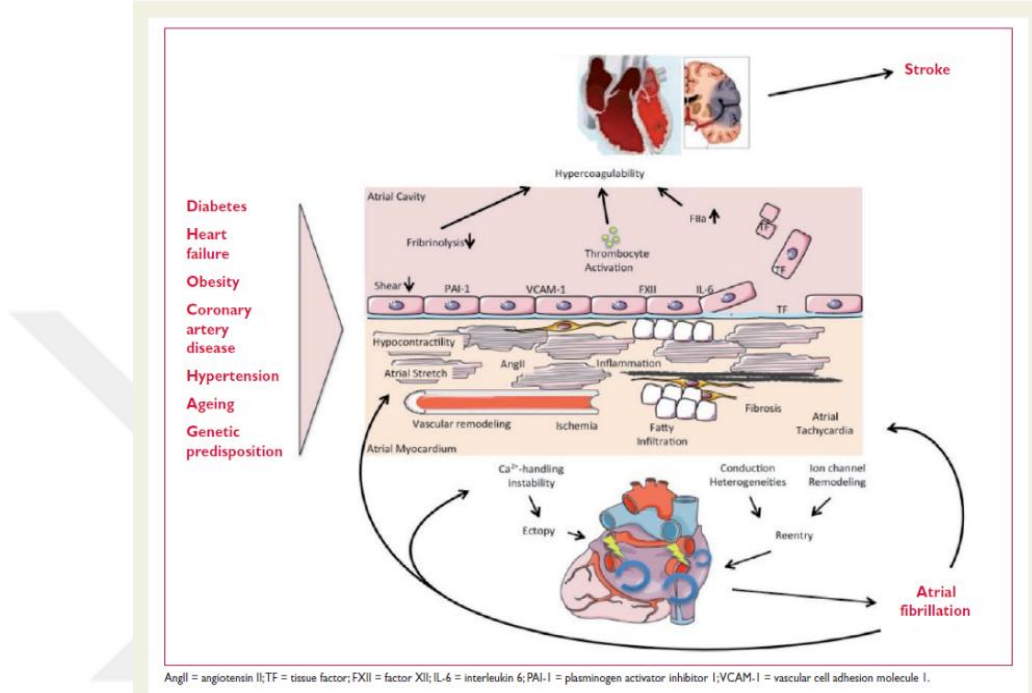
Şekil 1. Atrial Fibrilasyonlu Hasta EKG'si (6)

2.2. Atrial fibrilasyon Epidemiyoloji ve Etiyolojisi :

AF, genel popülasyonun %1-2'sini etkilemektedir ve bu oran gelecekteki 50 yıl içinde muhtemelen artış gösterecektir. Standart EKG takiplerinden daha büyük oranda olmak üzere, akut inme hastalarında sistemik EKG takibiyle %5 oranında AF tanımlanır. AF etiyojisi ise yaşlanma, hipertansiyon, kalp yetersizliği, kalp kapak hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, koroner arter hastalığı, tiroid hastalıkları, obezite, kronik obstruktif akciğer hastalığı, alkol, Kronik böbrek hasarı (KBH) ve uyku apnesi gibi nedenler mevcuttur (9).

2.3. Atriyal fibrilasyon Patofizyolojisi

AF patofizyolojisinde atriyal faktörler, elektrofizyolojik mekanizmalar, genetik faktörler rol oynamaktadır (Şekil 2) (10) .



Şekil 2. Atriyal Fibrilasyonda etiyoloji ve patofizyoloji (10)

Atriyal faktörler; AF öncesinde gözlenen fizyopatolojik değişimler hem atriumlarda hem de ventriküllerde yavaş ve progresif yapısal yeniden şekillenme sürecini tetikleyebilir. Atriumlarda fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşması, artmış bağ dokusu birikimi ve fibrozis bu sürecin belirgin özellikleridir. Yapısal yeniden şekillenme kas lifleri ve lokal iletim heterojeniteleri arasında elektriksel ayrışmayı meydana getirerek AF'nin başlaması ve devamlılık kazanmasını kolaylaştırır. Bu elektroanatomik substrat aritmiyi stabilize edebilen birçok küçük reentran devreye izin vermektedir (11).

Elektrofizyolojik mekanizmalar; Bir taşiaritminin başlaması ve devam etmesi için o aritmiyi başlatan tetikleyici mekanizmaya ve aritminin devamını sağlayan bir substrata ihtiyaç vardır (11).

Fokal mekanizmalar; Hücresel fokal aktivite mekanizmaları hem tetiklenmiş aktivite hem de reentry olabilir. Miyositlerin oryantasyonundaki ani değişimler ile birlikte meydana gelen daha kısa refrakter dönemler sebebiyle, atriyal taşiaritmileri başlatmak için pulmoner venler daha güçlü bir potansiyele sahiptir. Yüksek bir frekansa sahip genellikle pulmoner venler ve sol atriyum birleşiminde yada bu bölgeye yakın bir yerde lokalize olan bölgenin ablasyonu paroksismal AF'si bulunan hastalarda AF döngü uzunluğunu progresif olarak uzatır ve sinüs ritmine dönüş ile sonuçlanır. Isıracı AF'de, yüksek frekanslı bölgeler tüm atriyum boyunca yayılmaktadır ve ablasyon veya sinüs ritmine dönüşüm daha zordur. Çoklu dalgacık hipotezinde, AF atriyal kaslar boyunca artan birden fazla bağımsız dalgacığın sürekli ve kaotik iletimi ile devam etmektedir. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli birbirleriyle etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açar ancak dalgaların füzyonu, çarpışması ve bloğu sayılarının azalmasına yol açar. Dalga sayısı kritik bir düzeyin altına inmedikçe, çoklu dalgacıklar aritmiyi devam ettirecektir. Aritminin lokalize kaynakları paroksismal AF'li çoğu hastada tanımlanabilirken, ısıracı veya kalıcı AF'si olan hastalarda çoğunlukla tanımlanamamıştır (11-12).

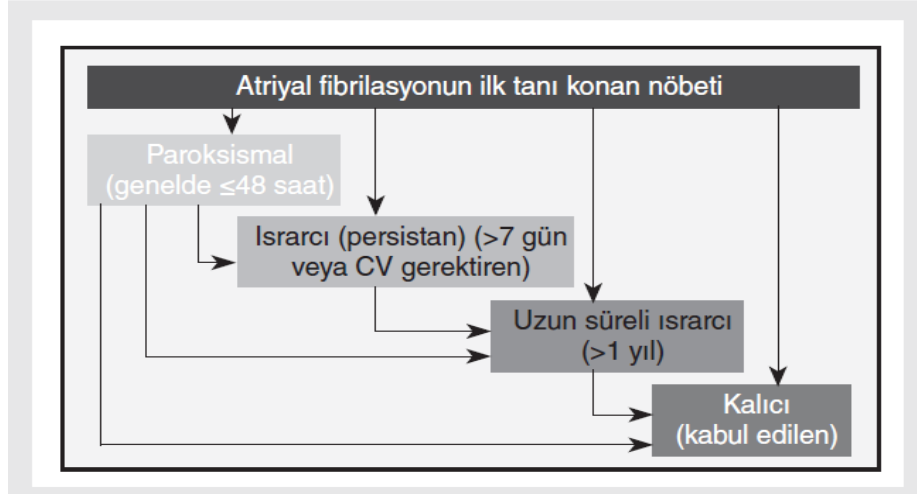
Genetik yatkınlık ; Özellikle erken yaşta başlangıç gösteren AF ailesel bir bileşene sahiptir (13). AF ile ilişkisi olan birçok kalıtsal kardiyak sendrom geçmiş yıllarda tanımlanmıştır. Kısa QT, uzun QT sendromları ve Brugada sendromu genellikle AF'yi kapsayan supraventriküler aritmiler ile ilişkilendirilmektedir (14). AF ayrıca ailesel bir ventriküler pre-eksitasyon türü ve PRKAG genindeki mutasyonlar, hipertrofik kardiyomiyopati ile ilişkili anormal SV hipertrofisi gibi çeşitli durumlarda meydana gelebilmektedir. Atriyal natriüretik peptidi kodlayan gendeki mutasyonlar diğer ailesel AF formlarıdır (15), kardiyak sodyum kanal geni SCN5A'da fonksiyon kaybı mutasyonları, veya bir kardiyak potasyum kanalında fonksiyon kazanımı ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca popülasyon genelinde yapılan çalışmalarda, PITX2 ve ZFHX3 genlerine yakın bazı gen lokusları AF ve kardiyomiyopati ile ilişkilendirilmektedir. AF'nin ortaya çıkmasında ve süreklilik kazanmasında diğer genetik defektlerin rolü henüz bilinmemektedir (11,16-17).

Tromboembolizm; AF’li hastalarda sistemik emboli ve inme riski altta yatan birçok patofizyolojik mekanizma ile ilişkilidir. AF’deki akım anormallikleri Sol atriyal apendiks (SAA) azalmış akış hızları ile birlikte, SA içinde staz meydana gelmekte ve spontan eko-kontrast olarak transözofageal ekokardiyografide (TÖE) görüntülenmektedir. Endokardiyal anormallikler, endokardiyal denüdasyon, ekstraselüler matriksin ödemli/fibroelastik infiltrasyonu ve progresif atriyal dilatasyonu içermektedir. Valvüler olmayan AF’de embolizm kaynağı genellikle SAA’dır (>%90). AF’de hemostaz, trombosit aktivasyonu, inflamasyon ve büyüme faktörü anormallikleri gibi “Kan bileşeni anormallikleri” meydana gelmektedir (18).

2.4. Atriyal Fibrilasyon Tipleri

AF, aritminin süresine ve klinik tabloya bağlı olarak beş sınıfa ayrılır: ilk kez tanı alan, paroksismal, ısrarcı, uzun süre ısrarcı ve sürekli AF (Şekil 3) (11).

İlk kez tanı konulan hasta, semptomlarının şiddetinden ve süresinden bağımsız olarak ilk kez tanı alan AF olarak isimlendirilmelidir. Paroksismal AF genelde 48 saat içinde kendiliğinden son bulmaktadır. AF atakları 7 güne kadar devam edebilir. Ancak, 48 saatten sonra sinüs ritmine dönüş olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir. AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya ilaçlar veya doğrudan akım kardiyoversiyon (DAK) ile sonlandırma gerektiğinde ısrarcı (persistan) AF adını almaktadır. Uzun süreli ısrarcı AF bir ritim kontrol stratejisinin benimsenmesine karar verildiğinde, en az 1 yıl sürmüştür. Aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde kalıcı AF olarak değerlendirilir. Bu nedenle, kalıcı AF’si olan hastalarda ritim kontrol yolu izlenmemektedir. Ritim kontrolü planlanması halinde, aritmi yeniden sınıflandırılır ve uzun süreli ısrarcı AF adını alır. AF ile ilişkili semptomlar göz önüne alındığında bu sınıflama, AF’li hastaların klinik yönetimi için faydalıdır. Terapötik kararların birçoğu ilave komorbiditelerin ve bireysel faktörlerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirmektedir. Sessiz AF (asemptomatik), fırsatçı bir EKG ile tespit edilebilir veya AF ile ilişkili bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir. Sessiz AF geçici AF tiplerinden biri olarak görülebilir (11).



Şekil 3. Sürelerine göre atriyal fibrilasyon sınıflaması (11)

2.5. Atriyal Fibrilasyonda Tanısal Değerlendirme

Semptom skoru (EHRA skoru, Tablo 1), AF sırasında görülen semptomların değerlendirilmesi için kullanılır. Benzer bir skor Kanada Kardiyovasküler Derneği tarafından ortaya konulmuştur. EHRA skoru yalnızca AF için kullanılır ve etkili hız kontrolü veya sinüs ritminin yeniden sağlanması ile düzelen semptomları değerlendirmektedir (19-20).

Tablo 1. Atrial fibrilasyonda semptom sınıflaması ERHA (20)

EHRA sınıfı	Açıklama
EHRA I	“Semptom yok”
EHRA II	“Hafif semptomlar”; normal günlük aktivite etkilenmemektedir.
EHRA III	“Ciddi semptomlar”; normal günlük aktivite etkilenmektedir.
EHRA IV	“Özürlülüğe yol açan semptomlar”; normal günlük aktivite gerçekleştirilememektedir.
EHRA= Avrupa Kalp Ritmi Birliği.	

AF tipini bulmak için aritminin başladığı zaman ortaya konulmalıdır (Şekil 3). AF süresi 48 saatten az olan birçok hastada inme riski olmasa bile düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile kardiyoversiyon yapılabilir. Fakat süreye dair şüphe varsa veya AF süresi 48 saatten fazla ise, intrakardiyak trombüsün dışlanması için kardiyoversiyondan önce TÖE kullanılabilir. Transtorasik ekokardiyogram SAA trombüsünü dışlayamaz ama karar alınmasına yol göstermek için yararlı bilgiler sağlayabilir. AF ile birlikte akut kalp yetersizliği bulguları olan hastalarda acil hız kontrolü ve genellikle kardiyoversiyon gerekmektedir. Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda kalp kapak işlevlerinin, SV ve sağ ventrikül basıncının değerlendirilmesi için acil ekokardiyogram yapılmalıdır. GİA veya inmesi olan hastalarda genellikle acil bilgisayarlı tomografi ile inme tanısı ve yeterli serebral revaskülarizasyon gereklidir. İnme riski için hastalar değerlendirilmelidirler. Tromboemboli riski düşük olanlar (inme risk faktörlerinin yokluğu) ve kardiyoversiyon gerekmeyen (AF’si ilk 24-48 saat içinde son bulan) hastalar haricinde çoğu AF hastasına antikoagülasyon gerekecektir (11,21).

2.6. Atrial Fibrilasyonda Klinik İzlem

AF hastasını takip eden hekim yalnızca ilk değerlendirmelerini yapmakla ve uygun tedaviyi düzenlemekle kalmayıp, aynı anda izlem için bir plan oluşturmalıdır. İzlem vizitlerinde, hızın, ritmin ispatlanması ve hastalık ilerlemesini değerlendirmek

için 12 derivasyonlu bir EKG kaydı alınmalıdır. Süreksiz ventrikül taşikardi veya duraklamalar, PR, QRS veya QT aralıklarının uzaması gibi proaritmik EKG durumlarının değerlendirilmesi, antiaritmik ilaç kullanan hastalarda önemlidir. Semptomlarda kötüleşme meydana gelmesi halinde, kan testleri yenilenmeli, EKG kayıtları alınması ve ekokardiyogram yeniden yapılmalıdır (11).

2.7. Atriyal Fibrilasyonda İnme ve Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

İnme açısından, AF hastalarının düşük, orta ve yüksek risk sınıflarına ayrılması, “yüksek risk” kategorisindeki hastaların sonradan inme geçirme olasılığının belirlenmesinde orta düzeyde öngördürücüdür. Son yıllara kadar, kullanılan tek oral antikoagülan Vitamin K Antagonisti (VKA) grubu ilaçlardı (varfarin) ve sınırlamaları bulunmasına rağmen, risk sınıflamasını hesaba katmaksızın birçok hekim hala VKA tedavisi uygulamaktadır. AF sebebiyle gelişen inmenin önlenmesinde antitrombosit tedavi artık ortadan kaldırılmıştır. Valvüler AF tabirinden vazgeçilmekle beraber, orta-ciddi derecede mitral darlığı veya mekanik kapak bulunması halinde VKA ile oral antikoagülan (OAK) tedavi öneriliyor. 2010 Avrupa Kardiyoloji Derneği AF kılavuzu, Kapak dışı AF düşük, orta, yüksek risk sınıflandırmasını geri planda bırakmış ve ‘majör’ ve ‘majör olmayan klinik açıdan anlamlı risk faktörlerini tanımlayarak, CHA2DS2-VASc (Konjestif kalp yetersizliği/sol ventrikül işlev bozukluğu, Hipertansiyon, 75 yaş üstü (2 kat), Diyabet, İnme (2 kat) - Vasküler hastalık, Yaş 65 - 74 ve Cinsiyet (kadın)) kısaltması ile ortaya konulan, risk faktörlerine dayanan bir skorlamayı önermiştir (5,22-23).

CHA2DS2-VASc skorlaması pratik klinik uygulamalarda sık görülen inme risk faktörlerinin büyük kısmını içermektedir. Herhangi bir kalp yetersizliği öyküsü tek başına sürekli bir risk faktörü olarak tanımlanmamaktadır ve CHA2DS2-VASc puanlamasındaki ‘C’ harfi, ispatlanmış orta veya ileri derecede sistolik fonksiyon bozukluğu (düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY)) veya ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak (korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) veya DEF-KY) son dönemlerde dekompanse kalp yetersizliği sebebiyle hastaneye yatışı gereken hastaları içermektedir. Kadın cinsiyet sıklıkla bağımsız olarak inme riskini artırır fakat ‘65 yaşın altında ve lone AF’ olduğu kesin bir şekilde

gösterildiyse, inme riski kadın cinsiyetle artış göstermez. Bu özellikteki hastalarda ('65 yaşın altında ve lone AF') inme oranları erkek ve kadın cinsiyetin ikisinde de çok düşüktür, bu hastalara inme riskinin düşük olması sebebiyle antitrombotik tedavi önerilmemiştir. Bu sebeple, yapılan son çalışmaların desteklediği gibi, cinsiyetin kadın olduğu tek risk faktörü bulunan hastalarda (CHA2DS2-VASc puanı 1' dir) eğer '65 yaşın altında ve lone AF' kriterlerini kesin bir şekilde karşılıyorsa antikoagülasyon kullanımına gerek yoktur (24).

CHA2DS2-VASc skorlamasının geçerliliği birçok prospektif çalışmayla kanıtlanmıştır; CHA2DS2-VASc skorlaması 'gerçekten düşük riskli' AF hastalarının tespit edilmesinde ve tromboemboli ile inme gelişecek hastaları tanımlamada CHADS2 skorundan daha iyi olduğunu göstermiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 AF kılavuz güncellemesinde CHA2DS2-VASc skoru 2 olan erkekte, 3 ve üzeri olan kadında sınıf 1A olarak OAK tedaviyi öneriyor (Tablo 2). CHA2DS2-VASc skoru 1 olan erkekte, 2 olan kadında ise, sınıf IIaB olarak OAK öneriyor ve hasta tercihleri ile bireysel özellikler karar verilirken göz önünde bulundurulmalı deniyor. Kadın için 1 ve erkek için 0 puanına ise hiçbir tedavi önerilmiyor (25-26).

Tablo 2. Atriyal fibrilasyonda CHA2DS2VASc skoruna göre Antikoagülan kullanımı (26)

Öneriler	Sınıf	Düzy
CHA2DS2-VASc skoru AF hastalarında erkek için 2 ve üzerinde ise tromboembolizmi önlemek için oral antikoagülasyon tedavisi önerilmektedir.	I	A
CHA2DS2-VASc skoru AF hastalarında kadın için 3 ve üzerinde ise tromboembolizmi önlemek için oral antikoagülasyon tedavisi önerilmektedir.	I	A

Tromboprofilaksi için karar verirken, majör kanama ile inme riski, özellikle sakatlık ve ölüm riskinin yüksek olduğu İntrakraniyal Kanama(İKK) riski arasındaki denge gözetilmelidir. Son dönemlere kadar, kanama riski karmaşık formüllerle değerlendirmekteydi; belirli risk faktörleri farklı şekillerde değerlendiriliyor ve/veya kanama riski AF hastalarından ziyade, kohort çalışmalarındaki antikoagüle edilmiş hastalardan tespit edilen verileri temel alıyordu. AF hastalarından türetilen ve kanama risk skorlarından yalnızca üç tanesinin geçerliliği mevcuttur: HAS-BLED

(Hipertansiyon, Anormal karaciğer/böbrek fonksiyonu, İnme, Kanama eğilimi veya hikayesi, Labil INR, yaşlılık (büyük 65 yaş, zayıflık), İlaç/alkol maruziyeti), HEMORR2HAGES (Karaciğer veya böbrek hastalığı, Alkol kullanımı, Malignite, yaşlılık (büyük 75 yaş), düşük trombosit sayısı veya fonksiyonu, tekrar eden kanama riski, kontrolsüz hipertansiyon, Anemi, Genetik sebepler, İleri düzeyde inme ve düşme riski), ve ATRIA (Atriyal fibrilasyon ve Antikoagülasyonda Risk faktörleri) (27-29).

HAS-BLED skoru ATRIA skorundan daha iyi tahmin değerine sahiptir ve tedavi edilebilecek kanama riski faktörlerini vurgulamaktadır. HAS-BLED skoru birçok kohortta test edilmiş ve İKK gelişme riski ile paralellik göstermiştir. Dolayısıyla, kanama riskinin değerlendirmesi tüm AF hastaları için önerilir. HAS-BLED puanı 3'ün üzerinde olan hastalarda dikkat edilmeli, hastalar düzenli periyotlarda gözlenmelidir. Tek başına HAS-BLED skoruna bakılarak hastalar OAK tedavisinden çıkarılmamalıdır. HAS-BLED skorunun yararı, hekimlerin kontrolsüz kan basıncı, labil INR, steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaç/asetilsalisilikasit(ASA) kullanımı vb. gibi düzeltilebilen kanama risk faktörleri hakkında düşünmelerini sağlamaktır. Tromboprofilaksi kararı verilen kapağa bağlı olmayan AF'de CHA2DS2-VASc ve HAS-BLED skorlamalarının pratik kullanımı yakın zamanda test edilmiştir (30).

2.8. Atriyal Fibrilasyonda Oral Antikoagülan Tedavi

2.8.1. Vitamin K Antagonistleri

AF'li hastalarda tromboembolizmin önlenmesi için varfarin ve plaseboyu karşılaştıran majör randomize çalışmaların bir meta analizi varfarinin tüm inmelerin (iskemik ve hemorajik) %61 azalttığını göstermiştir. Hedef uluslararası normalizasyon oranı (international normalized ratio;INR) 2.0 ile 3.0 arasında olmalıdır. Bu INR aralığı inme önlenmesi ile hemorajik komplikasyonlar arasında iyi dengeyi sağlamaktadır. Klinik pratikte INR'nin terapötik aralıkta tutulması zordur ve hastanın önemli bir kısmında INR sık sık <2.0 olmaktadır. ≥ 2.0 seviyesinde bir INR sağlamak önemlidir çünkü INR'nin 2.0 dan 1.7'e doğru hafif bir düşüşü inme riskini iki kat artırmaktadır. Varfarin ile antikoagülasyon sırasında majör bir hemorajik

komplkasyonun yıllık riski %1 ile 2'dir. INR'nin >3.0 olması majör kanama olayları için güçlü bir öngördürücüdür. Bazı çalışmalar varfarin ile tedavi edilen AF'li hastalarda ileri yaşıñ İKK açısından bir risk olabileceğini düşündürmüştür. Hemorajik komplkasyon korkusu bazı klinisyenlerin yaşlılarda varfarin yerine ASA kullanmasına yol açmıştır. Ancak son veriler varfarinin yarar zarar oranının 75 yaşının üzerindeki hastalarda bile ASA'dan daha iyi olduğunu göstermiştir. Varfarinin diyetset faktörler ve ilaç etkileşiminin yüksek olması, terapötik aralığının dar olması gibi kısıtlılıklar sebebiyle; mekanik kapak replasmanı olmayan ve orta-ileri mitral darlığı olmayan non valvuler AF hastalarında Yeni nesil oral antikoagulan (YOAK) kullanımı ön plana çıkmıştır (31-32).

2.8.2. Yeni Nesil Oral Antikoagulanlar

AF'de inme riskinden korunmak için kullanılan YOAK'lar iki grupta yer alır: oral direkt trombin inhibitörleri (örn. dabigatran) ve oral direkt faktör Xa inhibitörleri (örn. rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) (Tablo 3) (26).

Tablo 3. Atriyal Fibrilasyonda oral antikoagülasyon önerileri (26)

Öneriler	Sınıf	Düzeş
AF hastasında oral antikoagülasyona başlandığı zaman, hasta bir YOAK(dabigatran, apiksaban, rivaroksaban veya edoksaban) için uygun ise K vitamini antagonistinin yerine bir YOAK'ın tercih edilmesi önerilmektedir.	I	A

2.8.2.1. Dabigatran Eteksilat

RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) çalışması randomize, prospektif, açık etiketli, bir faz III çalışma olup, dabigatran eteksilatın iki dozunu (110 mg günde iki doz (b.i.d.) veya 150 mg b.i.d.) ve INR 2-3 arası hedeflenmiş doz ayarlı açık etiketli varfarini çift kör karşılaştırmıştır. Birincil etkinlik sonlanımı sistemik emboli ve inme olarak tariflenmiş ve dabigatran 150 mg'ın varfarine üstün olduğu görülmüştür, majör kanama birincil güvenlik sonlanımı olarak

belirlenmiş, anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Dabigatran 110 varfarine benzer bulunmuş ama varfarine göre %20 oranında daha az majör kanama riski görülmüştür. İKK ve hemorajik inme oranları varfarine göre dabigatranın her iki dozunda da düşük, fakat dabigatran 150 mg ile gastroentestinal kanama anlamlı oranda artmıştır. İskemik inme dabigatran 150 mg ile anlamlı olarak azalmış, tüm nedenlere bağlı ölümlerde sınırdan azalma ve vasküler ölümlerde anlamlı azalma gerçekleşmiştir. RE-LY çalışmasının sonuçlarına bakarak, dabigatran dünyada birçok ülkede sistemik emboliyi ve inmeyi önlemek için onaylanmıştır (33).

2.8.2.2. Rivaroksaban

ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K antagonism for prevention of Stroke and embolism Trial in Atrial Fibrillation) çalışması çift kör, yüksek riskli 14.264 AF hastasını 20 mg günde tek doz (o.d.) (bakılan kreatinin klirensi (KrKl) 30-49 mL/dk ise 15 mg/gün) rivaroksaban veya varfarin tedavisine randomize etmiştir. Rivaroksaban iskemik emboli ve inme olarak belirlenen birincil sonlanım noktaları bakımından varfarine benzer bulundu. İKK ve hemorajik inmede anlamlı azalma görüldü, fakat iskemik inme veya mortalite oranında azalma görülmedi. Majör ve klinik anlamlı majör olmayan kanamalar birincil güvenlik sonlanım noktasıydı. Rivaroksaban ve varfarin anlamlı derecede farklı değildi, ancak rivaroksabanla hayati tehdit oluşturan kanamalarda anlamlı azalma ve kan transfüzyonu gerektiren ve gastrointestinal kanamada artış görüldü (34).

2.8.2.3. Apiksaban

AVERROES (Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation) çalışması VKA kullanımına isteksiz olan veya uygun aday olmayan 5599 AF hastasını, apiksaban (5 mg b.i.d., 80 yaşın üstünde, 60 kg'ın altında veya serum kreatinin değeri 1,5 mg/dL'nin üstünde olan hastalarda 2,5 mg b.i.d. doz ayarlaması yapılarak) veya ASA'ya (%91'i 162 mg/gün'ün altında, 81-324 mg/gün olarak) çift kör randomize etmiştir. 1,1 yıllık ortalama izlem sonrasında ASA ile karşılaştırıldığında apiksaban grubunda, İKK veya majör kanama oranında anlamlı fark görülmemiştir. Birincil sonlanım noktası olarak

tanımlanan sistemik emboli ve inme apiksaban grubunda %55 oranında anlamlı olarak azalması sebebiyle çalışma erken sonlandırılmıştır (35).

ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) çalışması, AF'si kapak hastalığına bağlı olmayan 18.201 hastada apiksaban (5 mg b.i.d., 80 yaşın üstünde, 60 kg'ın altında veya serum kreatinin değeri 1,5 mg/dL'nin üstünde olan hastalarda 2,5 mg b.i.d. doz ayarlaması yapılarak) ile INR'nin 2-3 olarak hedeflendiği varfarinin karşılaştırıldığı çift kör, randomize, faz III çalışmaydı. Birincil etkinlik sonlanım noktası sistemik emboli veya inme olarak tanımlanmış ve apiksaban ile %21'lik bir azalma görülmüştür. Majör kanamada %31 oranında ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde (kardiyovasküler ölüm hariç) anlamlı olarak %11 oranında azalma gözlemlendi. İKK ve hemorajik inme oranları varfarine göre apiksabanla tedavi edilenlerde belirgin olarak daha azdı. Gastrointestinal kanama oranları varfarin ile benzerdi (36).

2.8.2.4. Edoksaban

Faktör Xa inhibisyonu üzerinden etki eden bir diğer ajandır. Edoksabanın nonvalvüler AF hastalarındaki etkililiği ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) çalışması ile ispatlanmıştır. Yaklaşık 21.000 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, edoksaban 60 mg ve edoksaban 30 mg varfarin ile kıyaslanmıştır. Çalışmaya dahil edilen, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda (kreatin klerensi 30–50 ml/dk), 60 kg'ın altında vücut ağırlığı varsa, potent P-gp ile birlikte kullanılıyorsa edoksaban yarı doza düşürülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastaların CHADS2 skor ortalaması 2.8 idi. Sistemik emboli ve inme sonlanımlarında edoksaban varfarine benzerdir. Edoksaban 30 mg ve 60 mg ile İKK ve majör kanama varfarine göre daha düşüktür. Edoksaban 60 mg ile gastrointestinal kanama daha fazla, edoksaban 30 mg ile benzerdir (37).

YOAK çalışmalarının kıyaslaması Tablo 4'de detaylandırılmıştır (10).

Tablo 4. YOAK çalışmalarının kıyaslanması (10)

Çalışma	Primer sonlanım(inme veya sistemik emboli)	Hemorajik inme	İntrakraniyal kanama	Miyokart enfarktüsü	Tüm nedenlere bağlı mortalite	Majör kanama
RELY Dabigatran	150 mg süperiyorite için: RR 0.65 p<0.001 110 mg: RR 0.90 p<0.001 noninferiyorite için	150 mg: RR 0.26 p<0.001 110 mg: RR 0.31 p<0.001	150 mg: RR 0.40 p<0.001 110 mg: RR 0.31 p<0.001	150 mg: RR 1.38 p=0.48 110 mg: RR 1.35 p<0.07	150 mg: RR 0.88 p=0.051 110 mg: RR 0.91 p=0.13	150 mg: RR 0.93 p=0.31 110 mg: RR 0.80 p=0.003
ROCKET-AF Rivaroksaban	Noninferiyorite için: HR 0.88 P<0.001 Süperiyorite için: p=0.12	HR 0.59 p=0.024	HR 0.67 p=0.02	HR 0.81 p=0.12	HR 0.85 p=0.073	HR 1.04 p=0.58
ARISTOTLE Apiksaban	Noninferiyorite için: HR 0.79 P<0.001 Süperiyorite için: p=0.01	HR 0.51 p<0.001	HR 0.42 p<0.001	HR 0.88 p=0.37	HR 0.89 p=0.047	HR 0.69 p<0.001
ENGAGE-TM Edoksaban	60 mg: noninferiyorite için: HR 0.79 p<0.001 Süperiyorite için: p=0.02 30 mg: noninferiyorite için: HR 1.07 p=0.005 Süperiyorite için: p=0.44	60 mg: HR 0.54 p<0.001 30 mg: HR 0.33 p<0.001	60 mg: HR 0.47 p<0.001 30 mg: HR 0.30 p<0.001	60 mg: HR 0.94 P=0.60 30 mg: HR 1.19 P=0.13	60 mg: HR 0.92 P=0.08 30 mg: HR 0.87 P=0.006	60 mg: HR 0.80 p<0.001 30 mg: HR 0.47 p<0.001

2.9. Atriyal fibrilasyonda Akut Hız ve Ritim Tedavisi

AF tanımlanan hastaların akut tedavisi kardiyak fonksiyonun akut iyileşmesi ve tromboembolik olaylara karşı akut koruma ile olmaktadır. AF’de semptomların şiddeti ventrikül hızının akut yönetimi veya sinüs ritminin akut olarak yeniden sağlanmasına ilişkin kararı etkilemelidir (11).

2.9.1. Atriyal Fibrilasyonda Akut Hız Kontrolü

İstenmeyen bir ritmin düzensizliği ve ventrikül hızı AF hastalarında semptomlara ve hemodinamik bozukluğa neden olabilir. Hızlı ventrikül yanıtına sahip AF hastaları genellikle akut hız kontrolüne ihtiyaç duyarlar. Bu durum oral yolla uygulanan β -blokerlerin veya nondihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri ile stabil hastalarda sağlanabilir. İntravenöz metoprolol veya verapamil ciddi bozukluğu olan hastalarda kullanılabilir. Akut dönemde, hedeflenen kalp hızı 80-100 atım/dakika olmalıdır. İleri derecede SV fonksiyon bozukluğu olan ve seçili hastalarda amiodaron kullanılabilir (11).

2.9.1.1. Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Kardiyoversiyon

AF nöbetlerinin birçoğu ilk saatler veya günler içerisinde kendiliğinden son bulur. Endikasyon dahilinde, yeterli hız kontrolüne rağmen semptomu olan hastalarda veya ritm kontrolünün planlandığı hastalarda, farmakolojik kardiyoversiyona antiaritmik bir ilacın bolus uygulaması ile başlanabilir. Antiaritmik ilaçlar ile sinüs ritminin yeniden sağlanması DAK ile olduğundan daha düşüktür. Seçilmiş hastalarda tekrarlanan oral farmakolojik kardiyoversiyon (“hap cepte” tedavisi) uygun olabilir (38). Farmakolojik kardiyoversiyon için çeşitli ajanlar Tablo 5’de detaylandırılmıştır.

Tablo 5. Farmakolojik Kardiyoversiyonda Kullanılan Ajanlar (11,39)

İlaç	Doz	İzlem dozu	Riskler
Amiodaron	1 saat boyunca 5mg/kg i.v.	50 mg/h	Hipotansiyon, flebit, ventrikül hızını yavaşlatacaktır. Sinüs ritminin yeniden sağlanmasındaki gecikme
Flekainid	10 dk boyunca 2mg/kg i.v. veya 200-300 mg p.o.	N/A	Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda kullanımı uygundur; QT aralığını uzatabilir;ve atriyal flutterde konversiyona ve ventriküllere 1:1 iletime bağlı olarak ventrikül hızını artırabilir.
İbutilid	10 dk boyunca 1 mg i.v.	10 dakika beklemeden sonra 10 dakika boyunca 1 mg i.v.	QT aralığında uzamaya ve torsades de pointes’a sebep olabilir; QT uzaması veya anormal T-U dalgalarına dikkat edilmelidir. Ventrikül hızını azaltabilir.
Propafenon	10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v. veya 450-600 mg p.o.		Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda kullanımı uygundur; QT aralığını uzatabilir;ve atriyal flutterde konversiyona ve ventriküllere 1:1 iletime bağlı olarak ventrikül hızını artırabilir.
Vernakalant	10 dakika boyunca 3 mg/kg i.v.	15 dakikalık istirahatten sonra 10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v.’lik ikinci infüzyon	Kullanımı için yakın tarihlerde ruhsal verilmiştir.

AKS = akut koroner sendrom; AF = atriyal fibrilasyon; DAK = doğru akım kardiyoversiyon; i.v. = intravenöz; N/A = uygulanabilir değil , p.o. =per os; ORS = QRS süresi; QT = QT aralığı; T-U = anormal repolarizasyon (T-U) dalgaları.

Flekainid özellikle 24 saatin altında AF’si olan hastalarda sinüs ritminin yeniden sağlanması için intravenöz yolla verilebilir. Flekainid iskemik kalp hastalığı tespit edilen ve SV disfonksiyonu bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. Propafenon yeni gelişen AF’nin sinüs ritmine çevrilmesinde etkilidir. Propafenon flekainide benzer olarak iskemik kalp hastalığı tespit edilen ve SV disfonksiyonu bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. Amiodaron verilen hastada kardiyoversiyon, propafenon ve flekainidden daha geç meydana gelmektedir. Kısa ve orta dönemde, amiodaron kardiyoversiyon sağlamamaktadır. Yeni başlayan AF’si olan hastalarda kullanılan ibutilid’in en önemli yan etkisi süresiz polimorfik ventrikül taşikardisidir. İbutilid atriyal flutter konversiyonunda daha etkindir (39). Detaylar Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Farmakolojik kardiyoversiyonda öneriler (11,39)

Öneriler	Sınıf	Düzy
Yapısal kalp hastalığı olmayan ve farmakolojik kardiyoversiyon düşünülen hastalarda, yeni ortaya çıkan AF'nin kardiyoversiyonu için intravenöz flekainid veya propafenon önerilmektedir.	I	A
Yeni ortaya çıkan AF'si olan ve yapısal kalp hastalığı bulunan hastalarda, intravenöz amiodaron önerilmektedir.	I	A
Yapısal kalp hastalığı olmayan ve yeni ortaya çıkan AF'si olan seçili hastalarda, propafenon veya flekainidin tek oral yüksek dozunun verilmesi (hap cepte yaklaşımı) düşünülmelidir.	IIa	B
Yapısal kalp hastalığı olup yeni başlayan AF'si bulunan, kalp yetersizliği bulunmayan veya hipotansiyonu olmayan hastalarda, ibutilid uygulanabilir. QTc aralığı ve kan elektrolitleri normal olmalıdır ve proaritmi oluşma riski sebebiyle infüzyon süresince ve infüzyon verildikten 4 saat sonraya kadar takip edilmelidir.	IIb	A
Digoksin(kanıt düzeyi A), sotalol, verapamil, metoprolol(kanıt düzeyi B), ajmalin (kanıt düzeyi C) ve diğer β -blokerler yeni ortaya çıkan AF'nin ritim kontrol tedavisinde önerilmemektedir.	III	A B C

AF = Atrial fibrilasyon ; i.v. = intravenöz.

2.9.1.2. Doğru Akım Kardiyoversiyon

DAK, AF'den sinüs ritminin yeniden sağlanması için etkili bir yöntemdir. AF'nin 48 saatin altında sürdüğünün veya üç hafta boyunca yeterli antikoagülasyonun sağlandığının kanıtlanamaması durumunda SAA trombusunu dışlamak için TÖE önerilir (Tablo 7).

Tablo 7. Doğru akım kardiyoversiyonda antikoagülasyon önerileri (11,40)

Öneriler	Sınıf	Düzy
48 saatten uzun süren AF'si olan hastalar veya AF başlangıç zamanının net olarak tespit edilemediği hastalarda, yöntemden bağımsız olarak (farmakolojik veya elektriksel) kardiyoversiyondan önce OAK tedavisi (INR 2.0-3.0) en az 3 hafta boyunca ve kardiyoversiyondan sonra 4 hafta boyunca önerilmektedir.	I	B
Hemodinamik stabilitesi olmayan kardiyoversiyonun acil planlandığı AF hastalarında, heparin (DMAH veya UFH bolusu) önerilmektedir.	I	C
Kardiyoversiyonun acil planlandığı AF süresi bilinmediği veya 48 saatten uzun süren AF'si olan hastalar için, en az 4 hafta boyunca OAK tedavisi önerilmektedir.	I	B
48 saatten az sürede AF'si olan ve yüksek inme riski taşıyan hastalar için perikardiyoversiyon, i.v. heparin veya ağırlığa göre ayarlanmış terapötik dozda DMAH ve takiben bir VKA ile uzun vadeli OAK(INR 2.0-3.0) tedavisi önerilmektedir.	I	B
Eğer AF 48 saat veya daha uzun zaman sürdüysen, elektif kardiyoversiyon geçiren hastalarla benzer şekilde, OAK tedavisi acil kardiyoversiyondan sonra en az 4 hafta boyunca önerilmektedir.	I	B
Yüksek inme riski taşıyan hastalarda, VKA(INR 2.0-3.0) ile uygulanan OAK tedavisinin uzun süre devam ettirilmesi önerilmektedir.	I	B
Antikoagülasyon tedaviye alternatif olarak kardiyoversiyondan önce, TÖE kılavuzluğunda sol atriyum veya SAA trombusu dışlanarak kardiyoversiyon önerilmektedir.	I	B
Trombusu bulunmayan ve TÖE kılavuzluğunda kardiyoversiyon yapılan hastalar için, kardiyoversiyon hemen önce heparin ile antikoagülasyon önerilmektedir ve kardiyoversiyondan sonra 4 haftalık OAK tedavisi sağlanana kadar heparine devam edilmelidir.	I	B
TÖE ile trombus tespit edilen hastalarda VKA (INR 2.0-3.0) tedavisi en az 3 hafta boyunca devam edilmeli ve trombusun eridiğinden emin olmak için tekrar TÖE önerilmektedir.	I	C
Kardiyoversiyon yapılan atriyal flutter hastalarında, AF hastalarında olduğu gibi antikoagülasyon önerilmektedir.	I	C
AF nüksü veya inme riski bulunan hastalarda, sinüs ritminin devamlılığı olsa dahi kardiyoversiyondan sonra OAK tedavisi ömür boyu devam edilmelidir.	IIa	B
TÖE tekrar yapıldığında trombusun eridiği net olarak gözlenmişse, kardiyoversiyon yapılmalı ve risk faktörleri değerlendirilerek OAK tedavisinin süresi belirlenmelidir. (4 hafta veya yüksek risk faktörü varsa ömür boyu OAK)	IIa	C
TÖE tekrar edildiğinde trombus erimemişse, hız kontrolü gibi alternatif strateji düşünülebilir.	IIb	C
AF 48 saatten kısa ve tromboemboli için hiçbir risk faktörü olmayan hastalarda, heparin veya DMAH kardiyoversiyon sırasında uygulanabilir, OAK tedavisine kardiyoversiyon sonrasında gerek duyulmaz.	IIb	C

AKS = akut koroner sendrom; AF = atriyal fibrilasyon; ÇMS = çıplak metal stent; INR = uluslararası normalleştirilmiş oran; PKG = peruktan koroner girişim; PPIs =proton pompa inhibitörleri; VKA = K vitamini antagonistleri

Elektrot yerleşiminde günümüzde iki konum kullanılmaktadır. Anteroposterior yerleştirmenin çeşitli çalışmalarda anterolateral yerleştirmeden daha etkili olduğu bulunmuştur. Kardiyoversiyonun komplikasyonları genel anestezinin riskleri, tromboembolik hadiseler ve kardiyoversiyon sonrası aritmiler olarak tanımlanır. Cilt

yanıkları yaygın komplikasyondur. Ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi hayati tehlike oluşturan aritmiler nadiren ortaya çıkabilir (41).

2.10. Atriyal Fibrilasyonda Uzun Dönem Hız ve Ritm Kontrolü

AF'si olan hastaların tedavisinde beş hedef bulunmaktadır: Tromboembolik komplikasyonun önlenmesi, semptomların kontrol altına alınması, eşlik eden kardiyak hastalığın tedavisi, ritm bozukluğunun düzeltilmesi, hızın kontrol edilmesidir. Başlangıçta amaç hız kontrolü ve antikoagulan tedavi iken, uzun süreli amaç sinüs ritminin yeniden sağlanmasıdır. Ancak hızın kontrolü semptomları azaltmazsa, uzun vadeli hedef sinüs ritminin yeniden sağlanmasıdır. Yaşlılarda semptomlar hız kontrolü ile iyileştirilirse sinüs ritminin yeniden sağlanmasından vazgeçilebilir. Nükseden AF'de amaç ventrikül hızının yeterince kontrol altına alınmasıdır. Uzun vadede hız kontrolünü tek seçenek olarak belirlemeden önce, ritim kontrolünün ne kadar başarı getireceğini ve kalıcı AF'nin hastayı ne yönde etkileyeceği düşünülmelidir (11,42) (Tablo 8).

Tablo 8. Atriyal fibrilasyonda hız ve ritim kontrolü için öneriler (11,43)

Öneriler	Sınıf	Düzy
Hafif semptomları(EHRA skoru 1) ve AF'si bulunan yaşlı hastalarda hız kontrolü ilk yaklaşım olmalıdır.	I	A
AF nüksleri sırasında yeterli ventrikül hız kontrolünün sağlanması için ritim kontrol yaklaşımı boyunca hız kontrolüne devam edilmelidir.	I	A
Ritim kontrolü, yeterli hız kontrol planına rağmen semptomları bulunan (EHRA skoru≥2) hastalarda önerilmektedir.	I	B
Ritim kontrolü, AF'si ve AF ile ilişkili kalp yetersizliği bulunan hastalarda semptomların düzeltilmesi için düşünülmelidir.	IIa	B
Ritim kontrolü, semptomları olan genç hastalarda ilk plan olarak düşünülmelidir.	IIa	C
Bir substrata veya düzeltilmiş tetikleyici bir duruma (önr., hipertiroidizm, iskemi) ikincil AF'si bulunan hastalarda ritim kontrolü düşünülmelidir.	IIa	C
AF = Atriyal fibrilasyon ; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği.		

2.10.1. Atriyal Fibrilasyonda Uzun Dönem Hız Kontrolü

Ventrikül hızının yeterli kontrolü taşikardiyomiyopatinin gelişmemesini sağlar, hemodinamik parametreleri iyileştirir ve semptomları azaltır. Geçmiş kılavuzlar AFFIRM (A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation) çalışmasındaki tedaviye dayanarak, istirahat halinde 60-80 atım/dakika ve orta düzeyli egzersizde 90-115 atım/dakika kalp hızı hedef haline gelmiştir. Kullanılan ilaçlar genellikle β -blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal

antagonistleri ve digitalistir. İlaçların kombinasyonu gerekebilir. Atriyoventriküler düğüm ablasyonu AF'li hastalarda etkin hız kontrolü sağlar. Geri dönüşsüz, palyatif bir işlem olan atriyoventriküler düğümün ablasyonu farmakolojik hız kontrolünün başarısız olduğu veya SA ablasyonu ile sinüs ritminin sağlanamadığı hastalarda uygulanabilir (43-44). (Tablo 9)

Tablo 9. Atriyal fibrilasyonda uzun dönem hız kontrolü için öneriler (11,44)

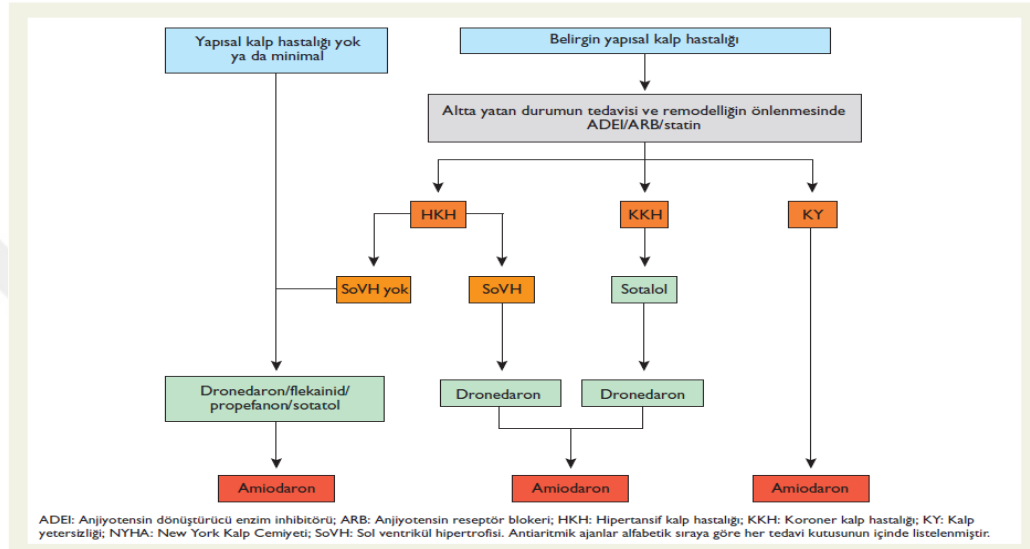
Öneriler	Sınıf	Düzy
Paroksizmal, ısrarcı veya kalıcı AF'si olan hastalarda farmakolojik ajanlar kullanılarak yapılan (β -blokörler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri, digitalis veya bunların bir kombinasyonu) hız kontrolü önerilmektedir. İlaç seçimi bireyselleştirilmelidir ve bradikardinin engellenmesi için doz ayarı yapılmalıdır.	I	B
Aktivite sırasında AF ile ilgili semptomu olan hastalarda, hız kontrolünün yeterliliği egzersiz sırasında değerlendirilmeli ve fizyolojik bir kronotropik yanıtı ulaşmak ve bradikardiyi engellemek için tedavi ayarlanmalıdır.	I	C
Pre-eksite AF'de veya AF hikayesi bulunan hastalarda, amiodaron veya propafenon hız kontrolü için seçilecek ilaçlardır.	I	C
İstirahatte 110 bpm'in altında kalp hızının hedeflendiği bir hız kontrol planı ile tedaviye başlanmalıdır.	IIa	B
Hafif hız kontrol planı altında semptomlar ısrarcı veya taşikardimiyopati ortaya çıkıyorsa daha sıkı bir hız kontrolü planlanmalıdır: orta düzeyde egzersizde 110 bpm'in altında ve istirahat halinde 80 bpm'in altında bir kalp hızı. Hız kontrolü sağlandıktan sonra 24 saatlik Holter monitörizasyonu ile güvenliliğin değerlendirilmesi önerilmektedir.	IIa	B
Stabil olmayan kalp yetersizliği veya NYHA sınıf III-IV olan hastalar dışında, dronedaron uygulaması ile kalıcı olmayan AF'de hız kontrolü sağlanması düşünülmelidir.	IIa	B
SV fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda digoksin düşünülmelidir.	IIa	C
Hız kontrolü için oral amiodaron, diğer önlemler başarısız ya da kontrendike olduğunda düşünülebilir.	IIb	C
Paroksizmal AF'si bulunan hastalarda hız kontrolü için tek başına digitalis önerilmemektedir.	III	B

AF = atriyal fibrilasyon ; bmp = vuru-dakika; SV = sol ventrikül; NYHA = New York Kalp Cemiyeti.

2.10.2. Atriyal Fibrilasyonda Uzun Dönem Ritim Kontrolü

Ritim kontrolü tedavisinin ana amacı AF ile ilişkili semptomları ortadan kaldırılmaktır. Antiaritmik ilaçlar sinüs ritminin korunmasında orta düzeyde etkilidirler. Antiaritmik ajan seçimine etkinlikten ziyade güvenlik konusu yön vermelidir. Egzersiz ve tirotoksikoz ile ortaya çıkan AF haricinde β -blokörlerin etkinlikleri nükseden AF'nin önlenmesinde orta düzeydedir. Flekainid ile birlikte sinüs ritmini koruma neredeyse iki katına çıkmıştır, koroner arter hastalığı bulunan veya SVEF'si azalmış olan hastalarda tercih edilmemelidir. Propafenon nükseden AF'yi engellemektedir. Tıpkı flekainid gibi, koroner arter hastalığı bulunan veya SVEF'si azalmış olan hastalarda tercih edilmemelidir. Diğer antiaritmik ilaçlar ile uygulanan ritim kontrolüne rağmen, semptomatik AF nüksleri bulunan hastalarda amiodaron iyi bir alternatiftir. Amiodaron diğer birçok ajandan farklı olarak kalp yetersizliği hastaları da dahil yapısal kalp hastalığı bulunan hastalarda güvenle kullanılabilir. İlaça bağlı meydana gelen torsades de pointes riski amiodaron verilen hastalarda çoklu iyon kanalı inhibisyonu sebebiyle, "saf" potasyum kanal blokerlerine

göre daha düşüktür. Amiodaron ile ilaca bağlı olarak meydana gelen proaritmi görülmektedir, ve QT aralığı yakından takip edilmelidir. Amiodarona göre daha az etkinlikte olmakla birlikte sotalol ile verapamil-kinidin sabit doz kombinasyonu benzer etkinlikte AF nüklerini önlemektedir (45-47). Detaylar Şekil 4’de gösterilmiştir (48).



Şekil 4. Alta yatan patolojiye göre antiaritmik tercihi (48)

2.11. Atrial Fibrilasyonda Ablasyon Tedavisi

Ablasyon stratejisi belirli hasta gruplarında AF’nin tamamen düzeltilmesi hedeflenerek geliştirilmiştir. Bu hastalarda sinüs ritminin uzun vadede sürdürülmesinin antiaritmik ilaçlardan daha iyi korunduğu ancak, geç nükslerin az olmadığı düşünülmektedir. Kateter ablasyonu genellikle hız ve ritim kontrolünü kapsayan optimal tıbbi tedaviye rağmen semptomatik olan AF hastaları için kullanılmalıdır (49). Detaylar Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Sol atriyal ablasyon için öneriler (11,50)

Öneriler	Sınıf	Düzye
AF ablasyon işleminin bir parçası olarak ablasyon sırasında meydana gelen veya ablasyon işleminden önce belirlenmiş önce yaygın tip atriyal flutter’ın ablasyonu önerilmektedir.	I	B
Semptomları olan antiaritmik ilaç kullanmasına rağmen başarısız olmuş hastalarda paroksizmal AF için kateter ablasyonu düşünülmelidir.	IIa	A
Ablasyon, semptomatik ve antiaritmik tedaviye dirençli olan ısrarcı AF’nin tedavisi için düşünülmelidir.	IIa	B

OAK tedavisine ablasyondan sonra en az 3 ay boyunca devam edilmelidir. OAK tedavisinin devamlılığı için inme risk faktörleri değerlendirilmelidir. Oral antikoagülasyon verilene kadar UFH veya DMAH ile köprüleme tedavisi yapılmalıdır.	IIa	C
CHA2DS2-VASc skoru ≥ 2 hastalarda OAK tedavisine ablasyondan sonra devam edilmelidir.	IIa	B
Kalp yetersizliği olan hastalarda antiaritmik ilaçlar ile semptomlar düzeltilemiyorsa AF'nin kateter ablasyonu düşünülebilir.	IIb	B
Anlamlı yapısal kalp hastalığı bulunmayan ve paroksizmal AF'si bulunan semptomatik hastalarda, antiaritmik ilaç verilmeden önce AF'nin kateter ablasyonu düşünülebilir.	IIb	B
Semptomatik uzun süreli ısrarcı AF'si bulunan ve antiaritmik ilaçlara dirençli olan hastalarda AF'nin kateter ablasyonu düşünülebilir.	IIb	C
AF = atriyal fibrilasyon; i.v. = intravenöz; DMAH = düşük molekül ağırlıklı heparin; OAK = oral antikoagülan; UFH = anfraksiyone heparin		

2.12. Atriyal Fibrilasyonda Sol Atriyal Apendiks Kapama Tedavisi

AF'li hastalarda iskemik inmeye sebep olan trombüsün esas oluşum yeri olarak SAA kabul edilir. SAA içerisindeki trombüslerin büyük kısmını transözofageal ekokardiyografi ortaya çıkarabilir. Cerrahi ile SAA'sı çıkarılan hastalarda inme riskinin daha düşük olduğu görülmüştür. İnme riskini düşürmek için yakın zamanda SAA'yı kapatacak girişimsel transseptal teknikler ve minimal invaziv epikardiyal teknikler geliştirilmiştir. Bu işlemler/cihazlar OAK kullanımı için kontrendikasyonları olan ve yüksek inme riskine sahip AF hastaları için alternatif oluşturabilir. SAA kapatılması, OAK uzun dönem kullanımı kontrendike olan AF'li hastalarda (hayatı tehdit eden, geri dönüşümsüz bir neden ile birlikte olan kanama öyküsü gibi) inme önlenmesi amacıyla uygulanabilir (sınıf IIbB). SAA kapatılması, kalp cerrahisi planlanan AF'li hastalarda, inme önlenmesi amacıyla uygulanabilir (sınıf IIbB) (51-52).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Türü

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya; 2015 ve 2018 yılları arasında Atatürk Üniversitesi kardiyoloji kliniğine başvuran ve nonvalvüler AF tanısı konulup, endikasyonlarına göre YOAK(apiksaban,dabigatran,rivaroksaban) tedavisi başlanan hastalar dahil edilmiştir.

3.2. Hasta Seçimi

Bu çalışmada 2579 hasta verisi e-nabız, hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları üzerinden taranmıştır. Malignitesi, DEF-KY'si, valvüler AF'si , evre dört ve beş KBH'si ile varfarin kullanımı olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Belirlenen hastalar arasında antikoagülan kullanmayan 430 hasta, varfarin kullanımı olan 142 hasta, ilaç kullanım devamlılığı ve ekokardiyografik verileri olmayan 465 hasta, derin ven trombozu sebebiyle YOAK kullanımı olan 13 hasta, pulmoner emboli tanısı sebebiyle YOAK kullanımı olan 9 hasta ve periferik arter trombüsü sebebiyle YOAK kullanan 4 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Yine, mekanik protez kapağı, orta-ileri mitral kapak darlığı olan 265 hasta, DEF-KY'si olan 337 hasta, intrakardiyak trombüsü olan 7 hasta, evre dört-beş KBH'si olan 16 hasta ve malignite tanısı olan 101 hasta çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. 41 hasta ise 90 yaşın üzerinde olması nedeniyle değerlendirmeye alınmamıştır. Nonvalvüler AF'si olup YOAK kullanan 749 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS 20 (SPSS® for Windows v. 20.0, Chicago, Illinois, USA) istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına örneklem büyüklüğü <50 olduğu durumda Shapiro Wilk-W testi ile örneklem büyüklüğü ≥ 50 olduğu durumda Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı. İki den fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım

şartı sağlandığı durumda ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis 1-way ANOVA (k samples) testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare yates testi ve beklenen değer (<3) ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2 den daha büyük kıyaslamalarda ise beklenen değer (>5) olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ve beklenen değer (<5) olduğu durumda ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Grupların sağkalım üzerine etkileri Survival analizi kullanılarak yapıldı. Hastaların sağkalımları sağkalım analizinde Kaplan Meier yöntemi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 18 yaşın üstünde 90 yaşın altında, nonvalvüler AF'si olup YOAK (apiksaban,dabigatran,rivaroksaban) kullanan 749 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $72,42 \pm 8,80$ (yıl) idi. Hastaların %58,3'ü (437 hasta) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %84,5'inde (633 hasta) persistan/permanent AF mevcuttu. Hastaların %17,9'unda (134 hasta) kalp yetersizliği, %69,7'sinde (522 hasta) hipertansiyon, %29,5'inde (221 hasta) diyabetes mellitus, %15,4'ünde (115 hasta) geçirilmiş GİA/stroke, %42,7'sinde (320 hasta) koroner arter hastalığı mevcuttu. Hastaların %3,9'u (29 hasta) YOAK ile birlikte Asetilsalisilik Asit (ASA), %5,1'i (38 hasta) YOAK ile birlikte klopidoğrel kullanmaktaydı. Hastaların %29,5'ini (221 hasta) 75 yaş üzeri hastalar oluşturmaktaydı. Mevcut bulgular Tablo 11'de detaylandırılmıştır.

Tablo 11. Çalışma hastalarının klinik özellikleri

N:749	N(%)
Erkek	312 (%41,7)
Kadın	437 (%58,3)
Persistan/Permanent AF	633 (%84,5)
Paroksizmal AF	116 (%15,5)
Kalp yetersizliği	134 (%17,9)
Hipertansiyon	522 (%69,7)
Diyabetes mellitus	221 (%29,5)
Geçirilmiş GİA/Stroke	115 (%15,4)
Vasküler hastalık	523 (%69,8)
Koroner arter hastalığı	320 (%42,7)
Biyoprotez kapak replasmanı	6 (%0,8)
YOAK ile birlikte ASA kullanımı	29 (%3,9)
YOAK ile birlikte klopidoğrel kullanımı	38 (%5,1)
>75 yaş	221 (%29,5)
65-74 arası yaş	322 (%43)
AF = atriyal fibrilasyon; ASA = asetilsalisilik asit	

Hastaların %27'si (202 hasta) apiksaban 5 mg, %6,7'si (50 hasta) apiksaban 2.5 mg, %7,9'u (59 hasta) dabigatran 150 mg, %8,1'i (61 hasta) dabigatran 110 mg, %33'ü (247 hasta) rivaroksaban 20 mg, %17,4'ü (130 hasta) rivaroksaban 15 mg kullanıyordu. Hastaların %80,3'ünde (601 hasta) CHA2DS2VASc skoru ≥ 3 idi.

Hastaların %44,5'inde (333 hasta) HAS-BLED skoru 2 iken, %16,1'inde (121 hasta) skoru ≥ 3 idi. Genel popülasyonda ortalama CHA2DS2VASc skoru $3,74 \pm 1,52$ iken, ortalama HAS-BLED skoru $1,72 \pm 0,87$ idi. Klinik sonlanıma esas takip süresi $32,92 \pm 17,19$ ay olarak izlendi. Ölüme esas takip süresi $34,23 \pm 17,12$ ay olarak izlendi. Hastaların ortalama Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) $82,34 \pm 27,62$ ml/min/1,73 m² idi. Mevcut veriler Tablo 12'de detaylandırılmıştır.

Tablo 12. YOAK dağılımı, CHA2DS2VASc ve HAS-BLED skor dağılımı, Ortalama takip süresi, Ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri

N:749	N(%) / Ortalama $\pm$ Standart sapma
YOAK dağılımı	
Apiksaban 5 mg	202 (%27,0)
Apiksaban 2,5 mg	50 (%6,7)
Dabigatran 150 mg	59 (%7,9)
Dabigatran 110 mg	61 (%8,1)
Rivaroksaban 20 mg	247 (%33)
Rivaroksaban 15 mg	130 (%17,4)
CHA2DS2VASc	
0-1	47 (%6,2)
2	101 (%13,5)
≥ 3	601 (%80,3)
HAS-BLED	
0-1	295 (%39,3)
2	333 (%44,5)
≥ 3	121 (%16,1)
CHA2DS2VASc	$3,74 \pm 1,52$
HAS-BLED	$1,72 \pm 0,87$
Yaş	$72,42 \pm 8,80$
Klinik sonlanım takip süresi	$32,92 \pm 17,19$
Ölüm sonlanımı takip süresi	$34,23 \pm 17,12$
GFR(ml/min/1,73 m ²)	$82,34 \pm 27,62$
Ekokardiyografi	
EF (%)	$53,48 \pm 4,87$
LA(mm)	$42,18 \pm 5,85$
RA(mm)	$41,42 \pm 6,45$
PAB(mmHg)	$47,00 \pm 15,31$
YOAK = yeni nesil oral antikoagülan; GFR = glomerüler filtrasyon hızı; EF = ejeksiyon fraksiyonu; LA = sol atriyum; RA = sağ atriyum; PAB = pulmoner arter basıncı	

4.1. Düşük Doz YOAK Alan Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Genel Özellikler ve Klinik Sonuçlar

Düşük doz YOAK alan hasta grubu apiksaban 2,5 mg, dabigatran 110 mg, rivaroksaban 15 mg'dan oluşmaktaydı. Bu hastalarda CHA2DS2-VASc skoru ortalaması apiksaban 2,5 mg grubunda $4,20 \pm 1,69$, dabigatran 110 mg grubunda $3,75 \pm 1,25$, rivaroksaban 15 mg grubunda ise $4,18 \pm 1,53$ olarak hesaplandı. HAS-

BLED skor ortalamaları apiksaban 2,5 mg grubunda $2,00 \pm 0,83$, dabigatran 110 mg grubunda $1,77 \pm 0,82$, rivaroksaban 15 mg grubunda ise $1,92 \pm 0,92$ idi. Ortalama yaş apiksaban 2,5 mg grubunda $77,82 \pm 7,97$ (yıl), dabigatran 110 mg grubunda $73,75 \pm 7,65$ (yıl), rivaroksaban 15 mg grubunda ise $75,66 \pm 8,14$ (yıl) idi. Klinik sonlanıma esas ortalama takip süresi apiksaban 2,5 mg grubunda $25,16 \pm 14,66$ (ay), dabigatran 110 mg grubunda $35,80 \pm 19,26$ (ay), rivaroksaban 15 mg grubunda ise $31,68 \pm 18,68$ (ay) idi. Ölüme esas ortalama takip süresi apiksaban 2,5 mg grubunda $26,52 \pm 14,68$ (ay), dabigatran 110 mg grubunda $37,33 \pm 19,13$ (ay), rivaroksaban 15 mg grubunda ise $33,27 \pm 18,48$ (ay) idi. Apiksaban 2,5 mg grubunun %48'i (24 hasta), dabigatran 110 mg grubunun %36,1'i (22 hasta), rivaroksaban 15 mg grubunun %43,8'i (57 hasta) erkek cinsiyetinde idi. Ortalama GFR apiksaban 2,5 mg grubunda $65,59 \pm 28,00$ ml/min/1,73 m², dabigatran 110 mg grubunda $85,51 \pm 26,90$ ml/min/1,73 m², rivaroksaban grubunda ise $77,49 \pm 24,06$ ml/min/1,73 m² olarak hesaplandı. YOAK ile birlikte antiplatelet olarak ASA kullanımı apiksaban 2,5 mg grubunda %10 (5 hasta), dabigatran 110 mg grubunda %4,9 (3 hasta), rivaroksaban 15 mg grubunda ise %3,8 (5 hasta) idi. YOAK ile birlikte antiplatelet olarak klopidoğrel kullanımı apiksaban 2,5 mg grubunda %12 (6 hasta), dabigatran 110 mg grubunda %4,9 (3 hasta), rivaroksaban 15 mg grubunda %15,4 (20 hasta) idi. Geçirilmiş GİA/stroke apiksaban grubunda %18 (9 hasta), dabigatran grubunda %16,4 (10 hasta), rivaroksaban grubunda ise %20 (26 hasta) idi. 75 yaş üstü hasta oranı apiksaban grubunda %58 (29 hasta), dabigatran grubunda %24,6 (15 hasta), rivaroksaban grubunda ise %47,7 (62 hasta) idi. Koroner arter hastalığı oranı apiksaban grubunda %40 (20 hasta), dabigatran grubunda %47,5 (29 hasta), rivaroksaban grubunda ise %46,9 (61 hasta) idi. Detaylar Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Düşük doz YOAK kullanan hastaların genel özellikleri, takip süreleri, ortalama CHA2DS2-VASc ve HASBLED skoru

Genel Özellik	Apiksaban 2,5 mg N(%) / ortalama± sapma standart	Dabigatran 110 mg N(%) / ortalama± sapma standart	Rivaroksaban 15 mg N(%) / ortalama± sapma standart	p
CHA2DS2-VASc	4,20±1,69	3,75±1,25	4,18±1,53	0,231
HASBLED	2,00±0,83	1,77±0,82	1,92±0,90	0,363
Yaş	77,82±7,92	73,75±7,65	75,66±8,14	0,010
Klinik sonlanım takip süresi	25,16±14,66	35,80±19,26	31,68±18,68	0,014
Ölüm sonlanım takip süresi	26,52±14,68	37,33±19,13	33,27±18,48	0,011
Erkek/Kadın	24 (%48)/26 (%52)	22 (%36,1)/39 (%63,9)	57 (%43,8)/73 (%56,2)	0,419
Persistan/Permanent AF	48 (%96)	52 (%85,2)	111 (%85,4)	0,127
Birlite ASA kullanımı	5 (%10)	3 (%4,9)	5 (%3,8)	0,283
Birlikte klopidoğrel	6 (%12)	3 (%4,9)	20 (%15,4)	0,117
GFR(ml/min/1,73 m ²)	65,59±28,00	85,51±26,90	77,49±24,06	0,00
Kalp Yetersizliği	10 (%20)	12 (%19,7)	35 (%26,9)	0,433
Hipertansiyon	31 (%62)	42 (%68,9)	87 (%66,9)	0,736
Diyabetes Mellitus	16 (%32)	12 (%19,7)	37 (%28,5)	0,295
Koroner arter hastalığı	20 (%40)	29 (%47,5)	61 (%46,9)	0,665
AF = atriyal fibrilasyon; GFR = glomerüler filtrasyon hızı; ASA = asetilsalisilik asit				

Düşük doz YOAK kullanan hastaların klinik sonlanım ve ölüm sebepleri değerlendirildi. İskemik seberoovasküler Olay(SVO)/GİA prevalansı apiksaban grubunda %10 (5 hasta), dabigatran grubunda %9,8 (6 hasta), rivaroksaban grubunda ise %8,5 (11 hasta) idi. Miyokardiyal iskemi geçiren hasta oranı apiksaban grubunda %0, dabigatran grubunda %1,6 (1 hasta), rivaroksaban grubunda ise %2,3 (3 hasta) idi. İKK rivaroksaban grubunda sadece 2 hastada (%1,5) görülürken apiksaban ve dabigatran grubunda izlenmedi. Gastrointestinal sistem (GİS) kanaması oranı apiksaban grubunda %6 (3 hasta), dabigatran grubunda %3,3 (2 hasta), rivaroksaban grubunda ise %0,8 (1 hasta) idi. Majör kanama (hemoglobün değerinde 2 g/dl düşüş olması/ 24 saat içinde 2 ünite eritrosit süspansiyon transfüzyonu) oranları apiksaban grubunda %6 (3 hasta), dabigatran grubunda %1,6 (1 hasta), rivaroksaban grubunda ise %0,8 (1 hasta) idi. İskemik SVO sebebiyle ölüm oranları apiksaban grubunda %2 (1 hasta), dabigatran grubunda %3,3 (2 hasta), rivaroksaban grubunda ise %5,4(7 hasta) idi. Her üç ilaç grubunda da İKK'ya bağlı ölüm gözlenmedi. GİS kanamaya bağlı ölüm oranı rivaroksaban grubunda %0, apiksaban grubunda %2 (1 hasta), dabigatran grubunda ise %1,6 (1 hasta) idi. Majör kanamaya bağlı ölüm dabigatran ve rivaroksaban gruplar'ında görülmezken , apiksaban grubunda sadece 1 (%2) hastada görüldü. Toplam ölüm oranı apiksaban grubunda %44 (22 hasta), dabigatran grubunda %26,2 (16 hasta), rivaroksaban grubunda ise %31,5 (41 hasta) idi. Detaylar Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14. Düşük doz YOAK kullanımında klinik sonuçlar,ölüm sebepleri ve total ölüm

Genel Özellik	Apiksaban 2,5 mg N(%)	Dabigatran 110 mg N(%)	Rivaroksaban 15 mg N(%)	p
Klinik sonuçlar				
İskemik SVO/GİA	5 (%10)	6 (%9,8)	11 (%8,5)	0,927
Miyokart enfarktüsü	0 (%0)	1 (%1,6)	3 (%2,3)	0,813
Periferik emboli	0 (%0)	0 (%0)	2 (%1,5)	1,000
Pulmoner emboli	0 (%0)	0 (%0)	4 (%3,1)	0,325
İntrakraniyal hemoraji	0 (%0)	0 (%0)	2 (%1,5)	1,000
GİS kanama	3 (%6)	2 (%3,3)	1 (%0,8)	0,076
Majör kanama	3 (%6)	1 (%1,6)	1 (%0,8)	0,058
Ölüm sebebi				
İskemik SVO	1 (%2)	2 (%3,3)	7 (%5,4)	0,680
Miyokart enfarktüsü	0 (%0)	1 (%1,6)	0 (%0)	1,000
Periferik emboli	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
Pulmoner emboli	0 (%0)	0 (%0)	2 (%1,5)	1,000
İntrakraniyal hemoraji	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
GİS kanama	1 (%2)	1 (%1,6)	0 (%0)	1,000
Majör kanama	1 (%2)	0 (%0)	2 (%1,5)	1,000
Sebebi bilinmeyen ölüm	19 (%38)	12 (%19,7)	32 (%24,6)	0,077
Total Ölüm	22 (%44)	16 (%26,2)	41 (%31,5)	0,126
SVO=serebrovasküler olay; GİS=gastrointestinal sistem; GİA=geçici iskemik atak; NA = Not applicable.				

4.2. Optimal doz YOAK alan Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Genel Özellikler ve Klinik Sonuçlar

Optimal doz YOAK alan hasta grubu apiksaban 5 mg, dabigatran 150 mg, rivaroksaban 20 mg'dan oluşmaktaydı. Bu grupta ortalama CHA2DS2-VASc skoru apiksaban 5 mg grubunda $3,48 \pm 1,45$, dabigatran 150 mg grubunda $3,66 \pm 1,55$, rivaroksaban 20 mg grubunda ise $3,64 \pm 1,53$ idi. Ortalama HAS-BLED skoru apiksaban 5 mg grubunda $1,58 \pm 0,89$, dabigatran 150 mg grubunda $1,71 \pm 0,72$, rivaroksaban 20 mg grubunda ise $1,66 \pm 0,87$ idi. Ortalama yaş apiksaban 5 mg grubunda $70,84 \pm 9,34$ (yıl), dabigatran 150 mg grubunda $71,58 \pm 7,12$ (yıl), rivaroksaban 20 mg grubunda ise $70,77 \pm 8,57$ (yıl) idi. Klinik sonuçlara esas ortalama takip süresi apiksaban 5 mg grubunda $30,74 \pm 14,13$ (ay), dabigatran 150 mg grubunda $40,80 \pm 20,60$ (ay), rivaroksaban 20 mg grubunda ise $34,33 \pm 16,82$ (ay) idi. Ölüme esas ortalama takip süresi apiksaban 5 mg grubunda $31,90 \pm 13,78$ (ay), dabigatran 150 mg grubunda $42,66 \pm 20,09$ (ay), rivaroksaban 20 mg grubunda ise $35,43 \pm 17,07$ (ay) idi. Apiksaban 5 mg grubunun %40,6'sı (82 hasta), dabigatran 150 mg grubunun %39'u

(23 hasta), rivaroksaban 20 mg grubunun ise %42,1'i (104 hasta) erkek cinsiyetteydi. Ortalama GFR apiksaban 5 mg grubunda $82,10 \pm 28,77$ ml/min/1,73 m², dabigatran 150 mg grubunda $87,15 \pm 26,12$ ml/min/1,73 m², rivaroksaban 20 mg grubunda $86,55 \pm 27,39$ ml/min/1,73 m² idi. YOAK ile birlikte antiplatelet olarak ASA kullanımı apiksaban 5 mg grubunda %1,5 (3 hasta), dabigatran 150 mg grubunda %1,7 (1 hasta), rivaroksaban 20 mg grubunda ise %4,9 (12 hasta) idi. YOAK ile birlikte antiplatelet olarak klopidoğrel kullanımı dabigatran 150 mg grubunda %0 iken, apiksaban 5 mg grubunda %1 (2 hasta), rivaroksaban 20 mg grubunda ise %2,8 (7 hasta) idi. Geçirilmiş GİA/stroke apiksaban 5 mg grubunda %12,9 (26 hasta), dabigatran 150 mg grubunda %15,3 (9 hasta), rivaroksaban 20 mg grubunda ise %14,2 (35 hasta) idi. 75 yaş üstü hasta oranı apiksaban 5 mg grubunda %25,7 (52 hasta), dabigatran 150 mg grubunda %16,9 (10 hasta), rivaroksaban 20 mg grubunda ise %21,5 (53 hasta) idi. Koroner arter hastalığı oranı apiksaban 5 mg grubunda %37,1 (75 hasta), dabigatran 150 mg grubunda %44,1 (26 hasta), rivaroksaban 20 mg grubunda ise %44,1 (109 hasta) idi. Detaylar Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. Optimal doz YOAK kullanan hastaların genel özellikleri, takip süreleri, ortalama CHA2DS2-VASc ve HASBLED skoru

Genel Özellik	Apiksaban 5 mg N(%) / ortalama $\pm$ sapma standart	Dabigatran 150 mg N(%) / ortalama $\pm$ sapma standart	Rivaroksaban 20 mg N(%) / ortalama $\pm$ sapma standart	p
CHA2DS2-VASc	3,48 $\pm$ 1,45	3,66 $\pm$ 1,55	3,64 $\pm$ 1,53	0,447
HASBLED	1,58 $\pm$ 0,89	1,71 $\pm$ 0,72	1,66 $\pm$ 0,87	0,349
Yaş	70,84 $\pm$ 9,34	71,58 $\pm$ 7,12	70,77 $\pm$ 8,57	0,938
Klinik sonlanım takip süresi	30,74 $\pm$ 14,13	40,80 $\pm$ 20,60	34,33 $\pm$ 16,82	0,001
Ölüm sonlanım takip süresi	31,90 $\pm$ 13,78	42,66 $\pm$ 20,09	35,43 $\pm$ 17,07	0,001
Erkek/Kadın	82 (%40,6)/120 (%59,4)	23 (%39)/36 (%61)	104 (%42,1)/143 (%57,9)	0,890
Persistan/Permanent AF	172 (%85,1)	51 (%86,4)	199 (%80,6)	0,333
Birliktelik ASA kullanımı	3 (%1,5)	1 (%1,7)	12 (%4,9)	0,099
Birlikte klopidoğrel	2 (%1)	0 (%0)	7 (%2,8)	0,117
GFR(ml/dk)	82,10 $\pm$ 28,77	85,15 $\pm$ 26,12	86,55 $\pm$ 27,39	0,109
Kalp Yetersizliği	25 (%12,4)	11 (%18,6)	41 (%16,6)	0,433
Hipertansiyon	130 (%64,4)	46 (%78)	186 (%75,3)	0,019
Diyabetes Mellitus	55 (%27,2)	20 (%33,9)	81 (%32,8)	0,380
Koroner arter hastalığı	75 (%37,1)	26 (%44,1)	109 (%44,1)	0,294

AF = atriyal fibrilasyon; GFR = glomerüler filtrasyon hızı; ASA = asetilsalisilik asit

Optimal doz YOAK kullanan hastaların klinik sonlanım ve ölüm sebepleri değerlendirildi. İskemik SVO/GİA prevelansı apiksaban 5 mg grubunda %3,5 (7 hasta), dabigatran 150 mg grubunda %10,2 (6 hasta), rivaroksaban 20 mg grubunda ise %5,7 idi. Miyokardiyal iskemi geçiren hasta oranı apiksaban 5 mg grubunda %2

(4 hasta), dabigatran 150 mg grubunda %1,7 (1 hasta), rivaroksaban 20 mg grubunda ise %2,4 (6 hasta) idi. İKK dabigatran 150 mg grubunda %0 iken, apiksaban 5 mg grubunda %1 (2 hasta), rivaroksaban 20 mg grubunda ise %1,2 (3 hasta) idi. GİS kanaması oranları dabigatran grubunda %0 iken, apiksaban grubunda %3 (6 hasta), rivaroksaban grubunda ise %2,8 (7 hasta) idi. Majör kanama oranları apiksaban grubunda %0,5 (1 hasta), dabigatran grubunda %1,7 (1 hasta), rivaroksaban grubunda ise %1,6 (4 hasta) idi. İskemik SVO sebebiyle ölüm oranları dabigatran grubunda %0 iken, apiksaban grubunda %2 (4 hasta), rivaroksaban grubunda %0,8 (2 hasta) idi. Miyokart enfarktüsüne bağlı ölüm apiksaban ve rivaroksaban gruplarında görülmezken, dabigatran grubunda sadece %1,6 (1 hasta) idi. İKK'ya bağlı ölüm apiksaban ve dabigatran gruplarında görülmezken, rivaroksaban grubunda sadece %0,8 (2 hasta) idi. Her üç ilaç grubunda da GİS kanamaya bağlı ölüm gözlenmedi. Majör kanamaya bağlı ölüm dabigatran ve rivaroksaban gruplarında görülmezken, apiksaban grubunda sadece %0,5 (1 hasta) idi. Toplam ölüm oranı apiksaban grubunda %14,4 (29 hasta), dabigatran grubunda %10,2 (6 hasta), rivaroksaban grubunda ise %18,2 (45 hasta) idi. Detaylar Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Optimal doz YOAK kullanımında klinik sonuçlar, ölüm sebepleri ve total ölüm

Genel Özellik	Apiksaban 5 mg N(%)	Dabigatran 150 mg N(%)	Rivaroksaban 20 mg N(%)	p
Klinik sonuçlar				
İskemik SVO/GİA	7 (%3,5)	6 (%10,2)	14 (%5,7)	0,123
Miyokart enfarktüsü	4 (%2)	1 (%1,7)	6 (%2,4)	0,739
Periferik emboli	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,4)	1,000
Pulmoner emboli	2 (%1)	0 (%0)	0 (%0)	1,000
İntrakraniyal hemoraji	2 (%1)	0 (%0)	3 (%1,2)	0,789
GİS kanama	6 (%3)	0 (%0)	7 (%2,8)	0,414
Majör kanama	1 (%0,5)	1 (%1,7)	4 (%1,6)	0,401
Ölüm sebebi				
İskemik SVO	4 (%2)	0 (%0)	2 (%0,8)	0,680
Miyokart enfarktüsü	1 (%0,5)	0 (%0)	2 (%0,8)	1,000
Periferik emboli	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,4)	1,000
Pulmoner emboli	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
İntrakraniyal hemoraji	0 (%0)	0 (%0)	2 (%0,8)	0,235
GİS kanama	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
Majör kanama	1 (%0,5)	0 (%0)	0 (%0)	1,000
Sebebi bilinmeyen ölüm	23 (%11,4)	6 (%10,2)	38 (%15,4)	0,353
Total Ölüm	29 (%14,4)	6 (%10,2)	45 (%18,2)	0,245
SVO=serebrovasküler olay; GİS=gastrointestinal sistem; GİA=geçici iskemik atak; NA = Not applicable.				

4.3. Düşük Doz YOAK Kullanan Hastaların CHA2DS2-VASc ve HASBLED Skoruna Göre Dağılımı, Skor Dağılımına Göre Klinik ve Ölüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

Bu bölümde düşük doz YOAK kullanan hastaların, CHA2DS2-VASc ve HASBLED skorlarına göre emboli/kanama komplikasyonları karşılaştırıldı. Düşük doz YOAK apiksaban 2,5 mg, dabigatran 110 mg ve, rivaroksaban 15 mg'ı içermekteydi. CHA2DS2-VASc ve HASBLED skorları 0-1 puan, 2 puan ve ≥ 3 puan olarak gruplara ayrıldı. CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 olan hasta oranı apiksaban grubunda %88 (44 hasta), dabigatran grubunda %85,2 (52 hasta), rivaroksaban grubunda ise %89,2 (116 hasta) idi. CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 olan hastalarda, İskemik SVO/GİA prevalansı apiksaban grubunda %11,4 (5 hasta) , dabigatran grubunda %11,5 (6 hasta), rivaroksaban grubunda ise %8,6 (10 hasta) idi. Skoru ≥ 3 olan hastalarda, miyokardiyal iskemi rivaroksaban grubunda sadece %3 (3 hasta) iken, apiksaban ve dabigatran grubunda gözlenmedi. Skoru ≥ 3 olan hastalarda, periferik emboli rivaroksaban grubunda sadece %1,7 (2 hasta) iken, apiksaban ve dabigatran grubunda görülmedi. Skoru ≥ 3 olan hastalarda, pulmoner emboli rivaroksaban grubunda sadece %3,4 (4 hasta) iken, apiksaban ve dabigatran grubunda görülmedi. Skoru ≥ 3 olan hastalarda, İskemik SVO/GİA'ya bağlı ölüm oranı apiksaban grubunda %2,3 (1 hasta), dabigatran grubunda %3,8 (2 hasta), rivaroksaban grubunda ise %6 (7 hasta) idi. Skoru ≥ 3 olan hastalarda, pulmoner emboli'ye bağlı ölüm rivaroksaban grubunda sadece %1,7 (2 hasta) iken, apiksaban ve dabigatran grubunda görülmedi. Her üç ajanın skoru ≥ 3 olan hastalarında periferik emboli ve miyokardiyal iskemiye bağlı ölüm görülmedi. Detaylar Tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Düşük doz YOAK alan hastalarda CHA2DS2-VASc skor dağılımı, skor dağılımına göre embolik klinik ve ölüm sonuçları

Genel Özellik	CHA2DS2-VASc	Apiksaban 2,5 mg N(%)	Dabigatran 110 mg N(%)	Rivaroksaban 15 mg N(%)	p
CHA2DS2-VASc	0-1	3 (%6)	3 (%4,9)	4 (%3,1)	0,787
	2	3 (%6)	6 (%9,8)	10 (%7,7)	
	≥3	44 (%88)	52 (%85,2)	116 (%89,2)	
Klinik sonuçlanım					
İskemik SVO/GİA	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	0 (%0)	1 (%10)	1,000
	≥3	5 (%11,4)	6 (%11,5)	10 (%8,6)	0,789
Miyokart enfarktüsü	0-1	0 (%0)	1 (%33)	0 (%0)	0,600
	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	≥3	0 (%0)	0 (%0)	3 (%3)	0,421
Periferik Emboli	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	≥3	0 (%0)	0 (%0)	2 (%1,7)	0,434
Pulmoner Emboli	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	0 (%0)	1 (%10)	1,000
	≥3	0 (%0)	0 (%0)	4 (%3,4)	0,185
Ölüm sonuçlanım					
İskemik SVO/GİA	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	0(%0)	0 (%10)	NA
	≥3	1 (%2,3)	2 (%3,8)	7 (%6)	0,686
Miyokart enfarktüsü	0-1	0 (%0)	1 (%33)	0 (%0)	0,600
	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	≥3	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
Periferik Emboli	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	≥3	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
Pulmoner Emboli	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	≥3	0 (%0)	0 (%0)	2 (%1,7)	1,000
CHA2DS2-VASc = atriyal fibrilasyon emboli risk skoru; SVO = serebrovasküler olay; GİA = geçici iskemik atak; NA = Not applicable.					

HASBLED skoru 0-1 olan hastalar apiksaban grubunda %28 (14 hasta), dabigatran grubunda %36,1 (22 hasta), rivaroksaban grubunda ise %33,1 (43 hasta) idi. Skoru 2 olan hastalar apiksaban grubunda %44 (22 hasta), dabigatran grubunda %47,5 (29 hasta), rivaroksaban grubunda ise %41,5 (54 hasta) idi. Skoru ≥3 olan hastalar apiksaban grubunda %28 (14 hasta), dabigatran grubunda %16,4 (10 hasta), rivaroksaban grubunda ise %25,4 (33 hasta) idi. GİS kanaması, skoru ≥3 olan hastalarda apiksaban grubunda sadece %7,1 (1 hasta) iken, dabigatran grubunda ve rivaroksaban grubunda görülmedi. Majör kanama oranı dabigatran grubunda %0 iken, apiksaban grubunda %7,1 (1 hasta), rivaroksaban grubunda ise %3 (1 hasta) idi. İKK skoru ≥3 olan her üç ilaç grubunda da gözlenmedi.

Majör kanama ve İKK'ya bağlı ölüm, skoru ≥ 3 olan her üç ilaç grubunda da izlenmedi. GIS kanamaya bağlı ölüm apiksaban grubunda sadece %7,1 (1 hasta) iken, dabigatran ve rivaroksaban gruplarında izlenmedi. Detaylar Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Düşük doz YOAK alan hastalarda HASBLED skor dağılımı, skor dağılımına göre kanamaya bağlı klinik ve ölüm sonuçları

Genel Özellik	HASBLED	Apiksaban 2,5 mg N(%)	Dabigatran 110 mg N(%)	Rivaroksaban 15 mg N(%)	p
HASBLED	0-1	14 (%28)	22 (%36,1)	43 (%33,1)	0,588
	2	22 (%44)	29 (%47,5)	54 (%41,5)	
	≥3	14 (%28)	10 (%16,4)	33 (%13,4)	
Klinik sonlanım					
GiS kanama	0-1	0 (%0)	1 (%4,5)	0 (%0)	0,456
	2	2 (%9,1)	1 (%3,4)	1 (%1,9)	0,322
	≥3	1 (%7,1)	0 (%0)	0 (%0)	0,421
Majör kanama	0-1	0 (%0)	1 (%4,5)	0 (%0)	0,456
	2	2 (%9,1)	0 (%0)	0 (%0)	0,042
	≥3	1 (%7,1)	0 (%0)	1 (%3)	0,669
İntrakraniyal hemoraji	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	0 (%0)	2 (%3,7)	0,713
	≥3	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
Ölüm sonlanım					
GiS kanama	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	1 (%3,4)	0 (%0)	0,486
	≥3	1 (%2,3)	2 (%3,8)	7 (%6)	0,686
Majör kanama	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	1 (%4,5)	0 (%0)	0 (%0)	0,210
	≥3	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
İntrakraniyal hemoraji	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	≥3	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
HASBLED= atriyal fibrilasyon kanama risk skoru; GiS = gastrointestinal sistem; NA = Not applicable.					

HASBLED= atriyal fibrilasyon kanama risk skoru; GIS = gastrointestinal sistem; NA = Not applicable.

4.4. Optimal Doz YOAK Kullanan Hastaların CHA2DS2-VASc ve HASBLED Skoruna Göre Dağılımı, Skor Dağılımına Göre Klinik ve Ölüm Sonuçlarının Karşılaştırılması

Bu bölümde optimal doz YOAK kullanan hastaların, CHA2DS2-VASc ve HASBLED skorlarına göre emboli/kanama komplikasyonları karşılaştırıldı. Optimal doz YOAK apiksaban 5 mg, dabigatran 150 mg, rivaroksaban 20 mg'ı içermekteydi. CHA2DS2-VASc ve HASBLED skorları 0-1 puan, 2 puan ve ≥ 3 puan olarak gruplara ayrıldı. CHA2DS2-VASc 0-1 puan olan hastalar, apiksaban grubunda %7,4 (15 hasta), dabigatran grubunda %10,2 (6 hasta), rivaroksaban grubunda ise %6,5 (16 hasta) idi.

Skoru 2 olan hastalar, apiksaban grubunda %18,3 (37 hasta), dabigatran grubunda %5,1 (3 hasta), rivaroksaban grubunda ise %17 (42 hasta) idi. Skoru ≥ 3 hastalar, apiksaban grubunda %74,3 (150 hasta), dabigatran grubunda %84,4 (50 hasta), rivaroksaban grubunda ise %76,5 (189 hasta) idi. CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 olan hastalarda, miyokardiyal iskemi oranı apiksaban grubunda %3 (4 hasta), dabigatran grubunda %2 (1 hasta), rivaroksaban grubunda ise %3 (5 hasta) idi. İskemik SVO/GİA oranı skoru ≥ 3 olan hastalarda, apiksaban grubunda %4 (6 hasta), dabigatran grubunda %12 (6 hasta), rivaroksaban grubunda ise %6,9 (13 hasta) idi. Periferik emboli skoru ≥ 3 olan hastalarda, rivaroksaban grubunda sadece %0,5 (1 hasta) iken, apiksaban ve dabigatran grubunda gözlenmedi. Pulmoner emboli skoru ≥ 3 olan hastalarda, apiksaban grubunda sadece %0,7 (1 hasta) iken, dabigatran ve rivaroksaban grubunda görülmedi. İskemik SVO/GİA'ya bağlı ölüm oranı CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 olan hastalarda, dabigatran grubunda %0 iken, apiksaban grubunda %2,7 (4 hasta), rivaroksaban grubunda %1,1 (2 hasta) idi. Pulmoner emboli'ye bağlı ölüm her üç ilaç grubunda da izlenmedi. Periferik emboliye bağlı ölüm rivaroksaban grubunda sadece %0,5 (1 hasta) iken, apiksaban ve dabigatran grubunda gözlenmedi. Miyokardiyal iskemiyeye bağlı ölüm oranı dabigatran grubunda %0 iken, apiksaban grubunda %1 (1 hasta), rivaroksaban grubunda %1 (2 hasta) idi. Detaylar Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. Optimal doz YOAK alan hastalarda CHA2DS2-VASc skor dağılımı, skor dağılımına göre embolik klinik ve ölüm sonuçları

Genel Özellik	CHA2DS2-VASc	Apiksaban 5 mg N(%)	Dabigatran 150 mg N(%)	Rivaroksaban 20 mg N(%)	p
CHA2DS2-VASc	0-1	15 (%7,4)	6 (%10,2)	16 (%6,5)	0,099
	2	37 (%18,3)	3 (%5,1)	42 (%17)	
	≥3	150 (%74,3)	50 (%84,7)	189 (%76,5)	
Klinik sonuçlanım					
İskemik SVO/GİA	0-1	1 (%6,7)	0 (%0)	0 (%0)	1,000
	2	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2,4)	1,000
	≥3	4 (%6)	6 (%12)	13 (%6,9)	0,128
Miyokart enfarktüsü	0-1	0 (%0)	0 (%0)	1 (%6)	1,000
	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	≥3	4 (%3)	1 (%2)	5 (%3)	1,000
Periferik Emboli	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	≥3	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,5)	1,000
Pulmoner Emboli	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	1 (%2,7)	0 (%0)	0 (%0)	1,000
	≥3	1 (%0,7)	0 (%0)	0 (%0)	1,000
Ölüm sonuçlanım					
İskemik SVO/GİA	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	≥3	4 (%2,7)	0 (%0)	2 (%1,1)	0,421
Miyokart enfarktüsü	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	≥3	1 (%1)	0 (%0)	2 (%1)	1,000
Periferik Emboli	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	≥3	0 (%0)	0 (%0)	1 (%0,5)	1,000
Pulmoner Emboli	0-1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	2	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA
	≥3	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	NA

CHA2DS2-VASc = atriyal fibrilasyon emboli risk skoru; SVO = serebrovasküler olay; GİA = geçici iskemik atak; NA = Not applicable.

CHA2DS2-VASc = atriyal fibrilasyon emboli risk skoru; SVO = serebrovasküler olay; GİA = geçici iskemik atak; NA = Not applicable.

HASBLED skoru 0-1 olan hastalar, apiksaban grubunda %46 (93 hasta), dabigatran grubunda %30,5 (18 hasta) ve, rivaroksaban grubunda ise %42,5 (105 hasta) idi. Skoru 2 olan hastalar, apiksaban grubunda %41,1 (83 hasta), dabigatran grubunda %61 (36 hasta) ve, rivaroksaban grubunda ise %44,1 (109 hasta) idi. Skoru ≥3 olan hastalar, apiksaban grubunda %12,9 (26 hasta), dabigatran grubunda %8,5 (5 hasta) ve, rivaroksaban grubunda ise %13,4 (33 hasta) idi. GİS kanama oranı skoru ≥3 hastalarda, dabigatran grubunda %0 iken, apiksaban grubunda %3,8 (1 hasta), rivaroksaban grubunda ise %3 (1 hasta) idi. Skoru ≥3 olan hastalarda majör kanama apiksaban grubunda sadece %3,8 (1 hasta) iken, dabigatran ve rivaroksaban grubunda

görülmedi. İKK oranı skoru $\geq$ 3 hastalarda, dabigatran grubunda %0 iken, apiksaban grubunda %3,8 (1 hasta) ve, rivaroksaban grubunda %3 (1 hasta) idi.

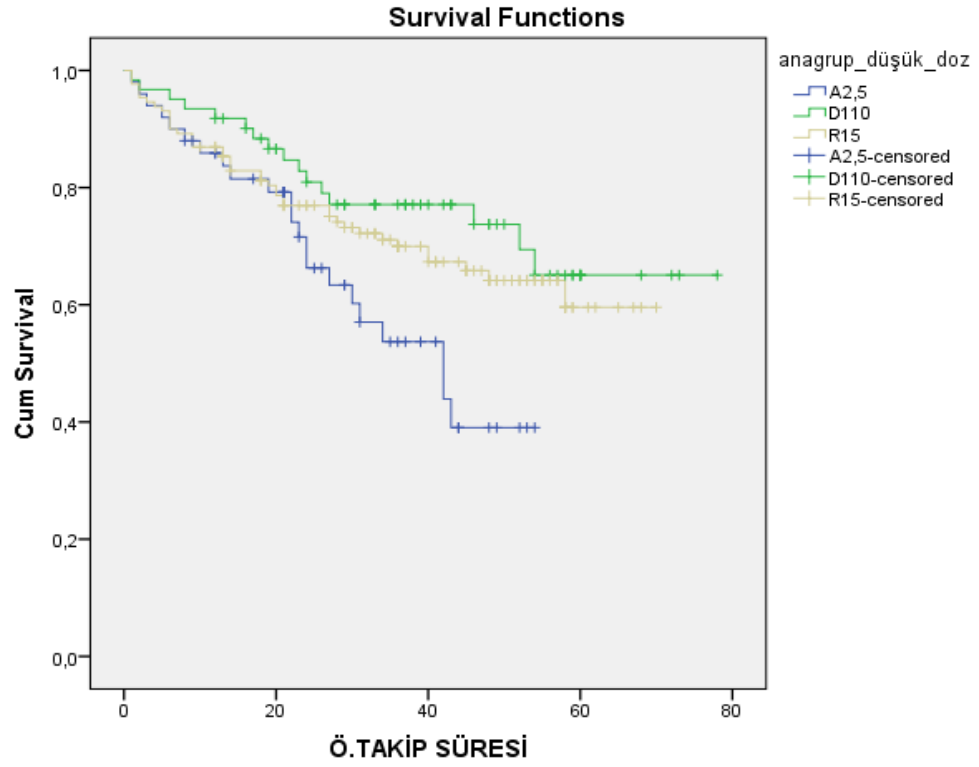
GİS kanamaya bağlı ölüm skoru $\geq$ 3 olan her üç ilaç grubunda da izlenmedi. Majör kanamaya bağlı ölüm skoru $\geq$ 3 hastalarda, apiksaban grubunda sadece %3,8 (1 hasta) iken, dabigatran ve rivaroksaban grubunda görölmedi. İKK'ya bağlı ölüm rivaroksaban grubunda sadece %3 (1 hasta) iken, apiksaban ve dabigatran grubunda görölmedi. Detaylar Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. Optimal doz YOAK alan hastalarda HASBLED skor dağılımı, skor dağılımına göre kanamaya bağlı klinik ve ölüm sonlanımları

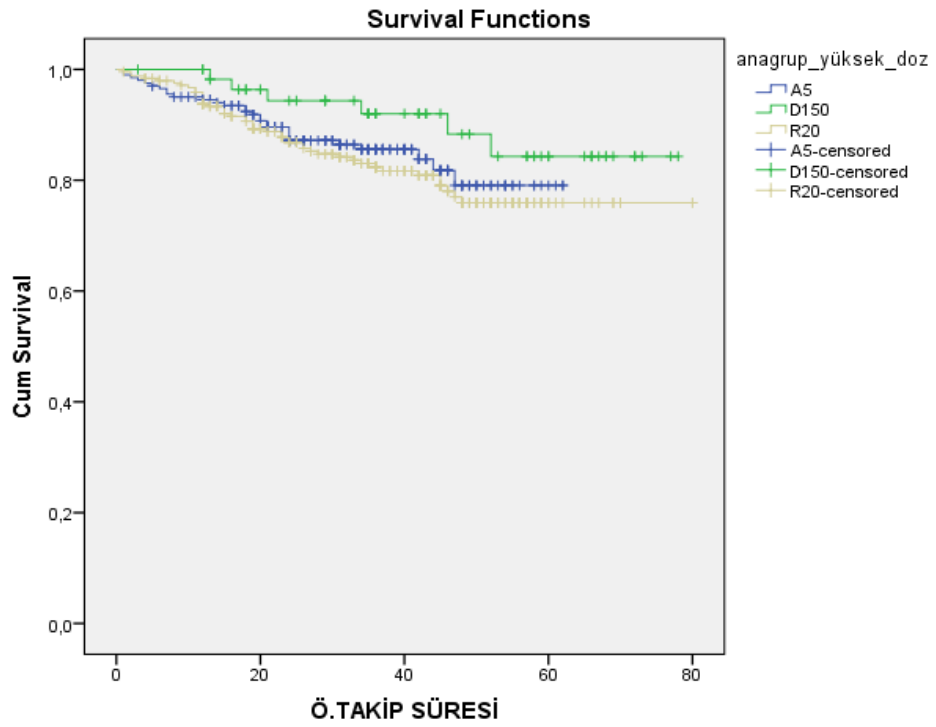
Genel Özellik	HASBLED	Apiksaban 5 mg	Dabigatran 150 mg	Rivaroksaban 20 mg	p
		N(%)	N(%)	N(%)	
HASBLED	0-1	93 (%46)	18 (%30,5)	105 (%42,5)	0,107
	2	83 (%41,1)	36 (%61)	109 (%44,1)	
	≥3	26 (%12,9)	5 (%8,5)	33 (%13,4)	
Klinik sonlanım					
GİS kanama	0-1	2 (%2,2)	0 (%)	2 (%1,9)	1,000
	2	3 (%3,6)	0 (%)	4 (%3,7)	0,762
	≥3	1 (%3,8)	0 (%)	1 (%)	1,000
Majör kanama	0-1	0 (%)	1 (%5,6)	2 (%1,9)	0,125
	2	0 (%)	0 (%)	2 (%1,8)	0,650
	≥3	1 (%3,8)	0 (%)	0 (%)	0,484
İntrakraniyal hemoraji	0-1	0 (%)	0 (%)	0 (%)	NA
	2	1 (%1,2)	0 (%)	2 (%1,	1,000
	≥3	1 (%3,8)	0 (%)	1 (%3,0)	1,000
Ölüm sonlanım					
GİS kanama	0-1	0 (%)	0 (%)	0 (%)	NA
	2	0 (%)	0 (%)	0 (%)	NA
	≥3	0 (%)	0 (%)	0 (%)	NA
Majör kanama	0-1	0 (%)	0 (%)	0 (%)	NA
	2	0 (%)	0 (%)	0 (%)	NA
	≥3	1 (%3,8)	0 (%)	0 (%)	0,484
İntrakraniyal hemoraji	0-1	0 (%)	0 (%)	0 (%)	NA
	2	0 (%)	0 (%)	1 (%1)	1,000
	≥3	0 (%)	0 (%)	1 (%)	1,000
HASBLED= atriyal fibrilasyon kanama risk skoru; GİS = gastrointestinal sistem; NA = Not applicable.					

HASBLED= atriyal fibrilasyon kanama risk skoru; GİS = gastrointestinal sistem; NA = Not applicable.

Düşük doz ve optimal doz YOAK kullanan hastaların sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile yapılmıştır. Gruplar arası sağkalım karşılaştırması log-Rank testi kullanılarak yapılmıştır. Düşük doz ve optimal doz YOAK kullanan hastaların Kaplan-Meier sağkalım analizi yöntemine göre oluşturulmuş sağkalım eğrileri Şekil 5 ve Şekil 6 da detaylandırılmıştır.



Şekil 5. Düşük doz YOAK sağkalım eğrisi



Şekil 6. Optimal doz YOAK sağkalım eğrisi

5. TARTIŞMA

AF en sık görülen ritim bozukluğu olmasının yanı sıra, artmış inme ve arteriyel tromboemboli riski nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur (53). Son yıllara kadar AF'li hastalarda inmeden korunmak için elimizde bulunan en önemli silah varfarin iken, son yıllarda YOAK'lar klinik kullanım aşamasına geçmişlerdir. Çalışmamıza nonvalvüler AF'si olup faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban, apiksaban) veya, direkt trombin inhibitörü (dabigatran) kullanan; malignite, evre dört ve beş KBH, DEF-KY'si olmayan hastalar dahil edilmiştir. Merkezimizde edoksaban kullanımının sınırlı olması sebebiyle edoksaban kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Mevcut YOAK'ların etkinlik ve güvenlik çalışmaları vitamin K antagonisti olan varfarin ile kıyaslanarak yapılmıştır. Ağ meta analizlerle indirekt karşılaştırmalar yapılabilmektedir (54). Günümüze kadar yapılmış olan YOAK karşılaştırma çalışmaları düşük doz oral antikoagülanları ya optimal doz YOAK'lar içerisinde değerlendirmiş yada hiç çalışmaya dahil etmemiştir (54). Benzer özelliklere sahip hasta popülasyonunun olmaması ve benzer takip süreleri gibi durumların sağlanmasındaki zorluklar direkt karşılaştırma yapılamamasının sebepleri olarak öne sürülebilir.

Klinik çalışmalar ve meta analizler doğrultusunda bakıldığında zaman YOAK'ların birbirlerine karşı istatistiksel anlamlı üstünlüğü olmadığı görülmüştür (55). Ancak hastanın klinik özelliklerine göre YOAK tercihi değişkenlik gösterebilmektedir (56). İskemik inme riski yüksek ve kanama riski düşük olan hastalarda, iskemik inmeyi azaltmada varfarine göre daha üstün olduğu için dabigatran 150 mg tercih edilebilir (55). Çalışmamızda CHA2DS2-VASc ve HASBLED skorundan bağımsız olarak yapılan istatistiksel analizlerde dabigatran 150 mg tb grubunda iskemik SVO/GİA oranı istatistiksel anlamlı olmasa da daha fazla görülmüştür ($p=0,123$). CHADSVASC skoru ≥ 3 olan hastalarda istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte dabigatran 150 mg grubunda iskemik SVO/GİA daha fazla görülmüştür ($p=0,128$). Bu durumun literatürden farklı olması çalışmamızın tek merkezli oluşu ve hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir. Düşük doz YOAK karşılaştırmasında iskemik SVO/GİA risk skorundan bağımsız olarak apiksaban 2,5 mg grubunda daha fazla iken istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,927$). CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 olan apiksaban 2,5 mg ve dabigatran 110 mg gruplarında

rivaroksaban 15 mg'a göre iskemik SVO/GİA daha fazla görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,789$).

Kanama riski yüksek olan hastalarda ($HASBLED \geq 3$) apiksaban 5 mg veya dabigatran 110 mg tercih edilebilir (55). Çalışmamızda $HASBLED$ skorundan bağımsız olarak yapılan analizlerde majör kanama istatistiksel anlamlı olmasa bile literatürle benzer olarak dabigatran 150 mg ve rivaroksaban 20 mg grubunda daha fazla görülmüştür ($p=0,401$) (57). $HASBLED$ skoru ≥ 3 olan hastalarda majör kanama apiksaban 5 mg grubunda sadece 1 (%3,8) hastada görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Düşük doz YOAK'ların genel analizinde apiksaban 2,5 mg grubunda majör kanama daha fazla görülmekteydi ancak, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,058$). $HASBLED$ skoru ≥ 3 olan düşük doz YOAK kullanan hastalarda majör kanama apiksaban 2,5 mg grubunda daha fazla görülmekteydi ancak, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,669$). Apiksaban 2,5 mg grubunda majör kanamanın fazla olması bu grupta yer alan hastaların GFR ortalamasının daha düşük olması ve 75 üstü yaş kırılğan hastaların diğer gruplara göre daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Yapılan randomize çalışmalardan ROCKET-AF çalışmasında rivaroksabanın, RELY çalışmasında dabigatranın GİS kanaması riskini artırdığı fakat ARISTOTLE çalışmasında apiksaban ile risk artışı olmadığı bilinmektedir. Yapılan bir metaanalizde de, GİS kanaması riski artışının tüm YOAK'ların ortak özelliği olmadığı apiksaban ile GİS kanaması riskinde artış olmadığı gözlenmiştir (58). Çalışmamızda optimal doz YOAK kullanan hastaların genel analizinde, GİS kanaması literatürün aksine (59) istatistiksel anlamlı olmamakla beraber apiksaban 5 mg ve rivaroksaban 20 mg gruplar'ında daha fazla görülürken dabigatran 150 mg grubunda görülmedi ($p=0,414$). $HASBLED$ skoru ≥ 3 olan hastalarda GİS kanaması apiksaban 5 mg grubunda sadece %3,8 (1 hasta) ve rivaroksaban 20 mg grubunda sadece %3 (1 hasta) iken, dabigatran 150 mg grubunda görülmedi. Bu sonuç dabigatran grubunda hasta sayısının az olması ve GİS malignitelerinin çalışma dışı bırakılması ile ilgili olabilir. Düşük doz YOAK kullanan hastalarda GİS kanaması istatistiksel anlamlı olmamakla beraber apiksaban 2,5 mg grubunda daha fazla görüldü ($p=0,076$). Bu bulgu da yine GFR ortalamasının

daha düşük olması ve 75 yaş üzeri kırılğan hastaların bu grupta daha fazla olmasıyla açıklanabilir.

İKK açısından varfarin ve YOAK'ların karşılaştırıldığı gerçek yaşam verilerinde intrakraniyal hemoraji, dabigatran ve apiksaban kollarında varfarine göre daha düşük olduğu gözlenmiş, rivaroksaban kolunda ise daha düşük olmadığı tespit edilmiştir (60). Çalışmamızda yapılan genel analizde istatistiksel anlamlı olmasa da rivaroksaban 20 mg grubunda intrakraniyal hemoraji daha fazla görülmüştür ($p=0,789$). HASBLED skoru ≥ 3 olan hastalarda apiksaban 5 mg grubunda sadece 1 hastada ve, rivaroksaban 20 mg grubunda sadece 1 hastada intrakraniyal hemoraji görüldü. Düşük doz YOAK'larda intrakraniyal hemoraji rivaroksaban 15 mg grubunda sadece 2 hastada görülürken diğer iki ilaç grubunda görülmedi. Bu bulgu literatür ile benzerdi (61).

Yakın zamanda (<1 sene), akut koroner sendrom geçiren nonvalvüler AF hastalarında, eğer varfarin yerine YOAK kullanılması tercih edilecekse; RELY çalışmasında dabigatran 150 mg ile miyokart enfarktüsünde hafif bir artış eğilimi olduğu için faktör Xa inhibitörleri tercih edilebilir denmektedir (62). Apiksaban ve rivaroksaban ile yapılan çalışmalarda, miyokart enfarktüsünde istatistiksel olarak anlama ulaşmayan bir azalma olduğu görülmüştür (63). Daha sonra, dabigatranla ilgili yapılan analizlerde de, miyokart enfarktüsünde bir artış olmadığı gösterilmiştir (64). Çalışmamızda akut koroner sendromlu hastaların 1 yıllık takiplerine bakılmamıştır ancak hasta popülasyonu takipleri sırasında miyokart enfarktüsü açısından değerlendirilmiştir. Miyokart enfarktüsü geçirme oranları optimal doz YOAK'ların CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 olan hastalarında benzer oranda bulunmuştur. Düşük doz YOAK'ların genel karşılaştırmasında miyokart enfarktüsü istatistiksel anlamlı olmamakla beraber rivaroksaban 15 mg ve dabigatran 110 mg grubunda daha fazla görülmüştür ($p=0,813$). Düşük doz YOAK/ CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 olan grupta miyokart enfarktüsü sadece rivaroksaban 15 mg grubunda görülmüştür ($p=0,421$). Bunun literatür ile benzer olmaması çalışmamızda rivaroksaban 15 mg kullanan hasta sayısının diğer düşük doz YOAK kullananlardan daha fazla olması ile açıklanabilir.

Total mortalite açısından değerlendirildiğinde; YOAK'lar ve varfarinin karşılaştırılması için yapılan bir meta analizde apiksaban, dabigatran ve edoksabanın yaşam süresine varfarine ek fayda sağladıkları ancak rivaroksabanın varfarinle benzer yaşam süresi sağladığı sonucuna varılmıştır (54). Çalışmamızda optimal doz YOAK'larda total mortalite rivaroksaban 20 mg grubunda en fazla olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ve literatür ile benzerdi ($p=0,245$). Düşük doz YOAK grubunda istatistiksel anlamlı olmamakla beraber apiksaban 2,5 mg kullanan hastalarda mortalite daha fazlaydı ($p=0,126$). Apiksaban 2,5 mg grubunda 75 yaş üstü hastaların daha fazla olması ve ortalama GFR'nin daha düşük olması mortalite artışındaki temel sebepler olabilir.

Sonuç olarak, heterojen hasta popülasyonu, değişken takip süreleri ve demografik özelliklerdeki farklılıklar YOAK'ların birebir karşılaştırılmasında zorluklar teşkil etmektedir. Çalışmamızda optimal ve düşük doz YOAK'ların genel karşılaştırılması, benzer CHA2DS2-VASc ve HASBLED skorlarıyla yapılan karşılaştırılmasında etkinlik ve güvenlik açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamızda literatürdeki indirekt karşılaştırma çalışmalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak literatürden farklı olarak elde ettiğimiz sonuçlar hasta özelliklerinin ve takip sürelerinin benzer olmaması ile beraber literatürdeki benzer karşılaştırma çalışmalarına göre çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olmasına bağlanabilir.

KISITLILIKLAR

Çalışmamızın ana kısıtlılığı tek merkez ve retrospektif oluşudur. Hasta sayısının göreceli az olması, homojen olmayan bir popülasyon, hasta özelliklerinin ve takip sürelerinin farklılıklar göstermesi çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır. Her ne kadar risk skorları ve dışlanma kriterleri ile hasta grupları arası benzer klinik özellikler sağlanmaya çalışılsa da tam olarak benzer özellikler sağlanamadı.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; YOAK'lar tıpkı varfarin gibi AF'nin tromboembolik komplikasyonlarının önlenmesi için kullanılmaktadır. Çalışmamızda YOAK'lar mevcut genel özellikleri ile CHA2DS2-VASc ve HASBLED skorları göz önünde bulundurularak karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda her üç YOAK arasında etkinlik ve güvenlik açısından anlamlı bir istatistiksel fark tespit edilmedi.



7. KAYNAKLAR

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516–521.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375
3. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
4. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295–304.
5. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272.
6. Bonow RO, Douglas ML, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015; 825.
7. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
8. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005;9:iii–iv, ix–x, 1–74.

9. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–434.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962.
11. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2369-429.
12. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–666.
13. Fox CS, Parise H, D’Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851–2855.
14. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘Research perspectives in AF’. *Eur Heart J* 2009;30:p2969–2977c.
15. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, et al. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008;359:158–165.
16. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:447–454.
17. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, et al. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009;41:876–878.
18. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow’s triad revisited. *Lancet* 2009;373:155–166.
19. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, et al. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:218–224.

20. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817
21. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411–1420.
22. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011;9 Suppl 1:344-351.
23. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Oral anticoagulation use by patients with atrial fibrillation in Germany. Adherence to guidelines, causes of anticoagulation under-use and its clinical outcomes, based on claims-data of 183,448 patients. *Thromb Haemost* 2012;107:1053-1065.
24. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
25. Boriani G, Botto GL, Padeletti L, et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011;42:1768-1770.
26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875–1876.
27. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-719.
28. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.

29. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395-401.
30. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. *Circulation* 2012;126:860-865.
31. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006;118:321.
32. Oden A, Fahlen M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: A critical appraisal. *Thromb Res* 2006;117:493.
33. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012;125:669-676.
34. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
35. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
36. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–92.
37. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104.
38. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of ESC Guidelines Page 57 of 61 recent-onset atrial fibrillation with the ‘pill-in-the-pocket’ approach. *N Engl J Med* 2004;351:2384–2391.
39. Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, et al. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2000;86:950–953.
40. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:546S–592S.

41. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior–posterior versus anterior–lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1275–1279.
42. Cosio FG, Aliot E, Botto GL, et al. Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace* 2008;10:21–27.
43. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
44. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;49:47–59.
45. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100:2025–2034.
46. Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T–U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:143–149.
47. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004;25:1385–1394.
48. Camm AJ, Lip GYH, Caterina RD, et al. 2012 Focused Update of the ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: An Update of the 2010 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719-47.
49. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:661–667.
50. Calkins H, Brugada J, Packer DL, et al. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up. *Europace* 2007; 9:335–379.

51. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1411-1420.
52. Bayard YL, Omran H, Neuzil P, et al. PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) for prevention of cardioembolic stroke in non-anticoagulation eligible atrial fibrillation patients: results from the European PLAATO study. *EuroIntervention* 2010;6:220-226.
53. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8.
54. Li T, Puhan MA, Vedula SS, et al. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med* 2011;9:79.
55. Tereshchenko LG, Henrikson CA, Cigarroa J, et al. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 20;5(5):e003206.
56. Prisco D, Cenci C, Silvestri E, et al. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: which novel oral anticoagulant for which patient? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16:512–9.
57. Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, Hippisley-Cox J. Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ.* 2018 Jul 4;362:k2505.
58. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis* 2013;2013:640723.
59. Dzeshka MS, Lip GY. Non-vitamin K oral anticoagulants in atrial fibrillation: Where are we now? *Trends Cardiovasc Med* 2015;25:315–36.
60. Staerk L, Fosbøl EL, Lip GY, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2017 Mar 21;38(12):907-915.
61. Staerk L, Fosbøl EL, Lip GY, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients

- with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2017 Mar 21;38(12):907-915.
62. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
63. Dentali F, Riva N, Crowther M, et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381–91.
64. Giglio AF, Basile E, Santangeli P, et al. Increased risk of myocardial infarction with dabigatran: factor fiction? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;15:19–26.

