



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YATAN HASTALARDA DİREKT ETKİLİ ORAL
ANTİKOAGÜLANLARIN KULLANIM VE REÇETELEME
UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

PINAR ÖZDÜVEN

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

DR. ÖĞR.ÜYE. BÜŞRA NUR ÇATTIK

İSTANBUL-2024

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi: Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Klinik Eczacılık
Tez Sahibi : Pınar ÖZDÜVEN
Tez Başlığı : Yatan Hastalarda Direkt Etkili Oral Antikoagülanların
Kullanım ve Reçeteleme Uygunluğunun Değerlendirilmesi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Güney Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 22.07.2024
Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

<u>Danışman</u>	<u>Kurumu</u>	<u>İmza</u>
Dr. Öğr. Üyesi Büşra Nur ÇATTIK	İstanbul Medipol Üniversitesi	
<u>Sınav Jüri Üyeleri</u>		
Dr. Öğr. Üyesi Çağlar MACİT	İstanbul Medipol Üniversitesi	
Doç. Dr. Nilay AKSOY	Altınbaş Üniversitesi	

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neslin EMEKLİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGULUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Pınar Özduven

TEŞEKKÜR

Tüm tez boyunca, her aşamada bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren tez Danışmanım **Dr. Öğr. Üye. Büşra Nur Çattık**'a çok teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGULUK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. Direkt etkili oral antikoagülanlar (DOAK'lar)	5
4.2. Atrial Fibrilasyon ve DOAK Kullanımı.....	6
4.3. Venöz tromboemboli ve DOAK Kullanımı	8
4.4. DOAK Pozolojisi ve Reçetelendirme Kriterleri	8
5. MATERYAL VE METOD.....	14
5.1. Değerlendirme.....	14
5.2. İstatistiksel Analizler	17
6. BULGULAR.....	19
6.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	19
6.2. Hasta Tanıları, DOAK kullanım amaç ve Dozaj Rejimleri açısından Değerlendirme .	19
6.3. DOAK Dozaj Rejimleri açısından Değerlendirme	21
6.4. Doz Düşürme Kriterleri Açısından Değerlendirme	22
6.5. Eşlik Eden Diğer Hastalıklar.....	24
6.6. AF Tanılı Hastaların CHA ₂ DS ₂ -VASc ve HAS-BLED Skorlarının Değerlendirmesi	26
7. TARTIŞMA	31
8. SONUÇ	37
9. KAYNAKLAR	38
10. ETİK KURUL KARARI.....	43
11. ÖZGEÇMİŞ.....	45

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
AF	Atriyal fibrilasyon
BY	Böbrek yetmezliği
CrCl	Kreatinin klirensi
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı Heparin
DOAK	Direkt etkili oral antikoagülan
DVT	Derin ven trombozu
EGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)
INR	Uluslararası normalleştirilmiş oran
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KÜB	Kısa Ürün Bilgisi (SmPC)
NVAF	Nonvalvüler atrial fibrilasyon
NSAID	Steroid olmayan antiinflatuar ilaç
PE	Pulmoner emboli
SBP	Sistolik kan basıncı
TKD	Türkiye Kardiyoloji Derneği
TTR	Terapötik aralıktaki süre
VKA	K vitamini antagonisti
VTE	Venöz tromboembolizm

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1	Venöz tromboemboli için edinsel risk faktörleri.....	8
Tablo 4.2	DOAK'larda doz seçim kriterleri.....	9
Tablo 4.3	Akut venöz tromboemboli tedavisindeki DOAK'ların standart kullanım dozları.....	9
Tablo 4.4	Spesifik hasta profillerinde DOAK kullanımı.....	10
Tablo 4.5	Oral yoldan kullanılan antikoagulan ve antiplatelet tedavilerinde kanama risk faktörleri.....	12
Tablo 4.6	DOAK'ların reçetelendirilmesine ilişkin yürütülen bazı çalışmalar.....	13
Tablo 5.1	DOAK kısa ürün bilgilerinde önerilen pozoloji ve uygulama şekli.....	15
Tablo 5.2	CHA ₂ DS ₂ -VASc skorlaması.....	16
Tablo 5.3	HAS-BLED skorlaması.....	17
Tablo 6.1	Hastaların demografik verileri (n=109).....	19
Tablo 6.2	Hasta tanıları (n=109).....	20
Tablo 6.3	DOAK'ların kullanım amaçları (n=109)	20
Tablo 6.4	Kullanılan DOAK'ların hasta dağılımı(n=109).....	21
Tablo 6.5	Çalışmaya dahil edilen hastalara DOAK ile tedavi uygulamalarının dozlar açısından değerlendirilmesi.....	21
Tablo 6.6	Azaltılmış dozda tedaviye ihtiyaç duyan hastaların doz azaltım kriterlerine göre değerlendirmesi.....	23
Tablo 6.7	Böbrek yetmezliği olan hastalarda DOAK uygulamaları.....	24
Tablo 6.8	AF tanısı olmayan DOAK kullanılmış kanser hastaları	25
Tablo 6.9	AF tanılı DOAK kullanan hastaların CHA ₂ DS ₂ -VASc Skoru değerlendirmesi.....	26
Tablo 6.10	Çalışmaya dahil edilen hastalara DOAK ile tedaviye eşzamanlı antiplatelet/ NSAID ilaç / enoksaparin kullanılması açısından değerlendirilmesi.....	27
Tablo 6.11	AF tanılı DOAK kullanan hastaların HAS-BLED Skoru Değerlendirmesi.....	29
Tablo 6.12	Yatan hastalarda DOAK kullanım ve reçeteleme uygunluğunun değerlendirilmesi	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1	DOAK'ların koagülasyon kaskadına etkileri.....	6
-----------	--	---



1. ÖZET

YATAN HASTALARDA DİREKT ETKİLİ ORAL ANTİKOAGÜLANLARIN KULLANIM VE REÇETELEME UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Direkt oral Antikoagülanların (DOAK'ların) birbirlerinden farklı dozaj programı ve doz uyarlamaları vardır. Doz ayarları yaş, kilo, böbrek fonksiyonu, serum kreatinin, endikasyon ve birlikte kullanılan ilaçlar gibi bir veya daha fazla hastaya özgü faktörlere bağlıdır. Amacımız, kısa ürün bilgileri (KÜB) ve güncel kılavuzlara göre DOAK dozajının uygunluğunu analiz etmek, uygun olmayan reçetelendirmelerde belirleyici unsurları araştırmak idi.

Bu retrospektif çalışmamızda üniversite hastanesi yatışı sürecinde DOAK kullanmış olan 18 yaş üzeri 109 hastanın verileri incelenmiştir. Çalışma popülasyonunun özellikleri tanımlayıcı analizler kullanılarak değerlendirilmiştir.

Retrospektif çalışmamıza toplamda yaş ortalaması 71.0 ± 11.88 ve %55'i kadın, %45'i erkek olan 109 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalara en sık reçete edilen DOAK'ın %48 ile apiksaban ve %32 ile rivaroksaban olduğu, hastaların %10'una edoksaban ve %10'una dabigatran eteksilat reçete edildiği gözlenmiştir. Hastalara uygulanan DOAK'ların %17.4'ünde uyumsuz reçetelendirme, apiksaban, edoksaban, dabigatran eteksilat ve rivaroksaban için bu oranların sırasıyla %7.5, %9.1, %10 ve %37.1 olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda uyumsuz reçetelendirme oranı daha önce yürütülmüş çalışmalar ile benzer bulunmuştur. Bu retrospektif çalışmanın sonuçları hastane yatışları sırasında hastalara uygun olmayan DOAK reçetelendirilmesi ile ilişkili faktörler hakkında fikir vermiştir.

Anahtar Kelimeler: DOAK, Hastane, Reçeteleme, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED

2. ABSTRACT

EVALUATION OF THE APPROPRIATENESS OF USE AND PRESCRIPTION OF DIRECT-ACTING ORAL ANTICOAGULANTS IN HOSPITALISED PATIENTS

Direct oral anticoagulants (DOACs) have different dosing schedules and dose adjustments. Dose reductions depend on one or more patient-specific factors such as age, weight, renal function, serum creatinine, indication, and concomitant medications. Our aim was to analyse the appropriateness of DOAC dosage according to summary of product characteristics (SmPCs) and current guidelines, and to investigate the determinants of inappropriate prescriptions.

In this retrospective study, the data of 109 patients over the age of 18 who used DOAC during their stay in a university hospital were investigated. Characteristics of the study population were evaluated using descriptive analyses.

A total of 109 patients, with an average age of 71.0 ± 11.88 years and 55% female and 45% male, were included in our retrospective study. It was observed that the most frequently prescribed DOAC to these patients was apixaban with 48% and rivaroxaban with 32%, while 10% of the patients were prescribed edoxaban and 10% were prescribed dabigatran etexilate. Inappropriate prescribing was observed in 17.4% of DOACs administered to patients, while these rates were 7.5%, 9.1%, 10% and 37.1% for apixaban, edoxaban, dabigatran etexilate and rivaroxaban, respectively.

In our study, the rate of inappropriate prescription was found to be similar to the previous conducted studies. This retrospective study results yielded insight in the factors associated with the inappropriate prescribing of DOACs to patients during hospitalisation.

Key Words: DOACs, Hospital, prescribing, CHA₂DS₂ -VASc, HAS-BLED

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Direkt oral Antikoagülanlar (DOAK'lar), rutin pıhtılaşma izlemesine ihtiyaç duymadan yüksek bir etkinlik/güvenlik oranına ile antikoagülan etki gösterir. Ancak "DOAK'ların doğru kullanımı" dikkatle izlenen birçok faktörün ele alındığı klinik yaklaşım ile sağlanabilir.

Pazarda mevcut dört DOAK (dabigatran eteksilat, edoksaban, rivaroksaban ve apiksaban) reçeteleme dozu ve dozaj rejimleri birbirinden farklılık göstermektedir. Doz rejimleri yaş, birlikte kullanılan ilaçlar (örn verapamil, dronedaron, siklosporin, eritromisin veya ketokonazol kullanımı) renal fonksiyon bozukluğunda molekül bazında değişiklik göstermesi klinisyenlerin bu beşerî tıbbi ürünleri reçetelemede hata yakınlığına yol açmaktadır.

Çeşitli çalışmalarda DOAK'ların doğru kullanımı ve yanlış reçetelendirme ile ilişkili faktörler değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda uyumsuz DOAK dozajının yaygın olduğu ve hastaneye yatırılan yetişkin AF hastalarının yanı sıra DOAK alan diğer hastalarda %12.8-34.0 arasında değiştiği gözlenmiştir (Armbruster 2014; Larock 2014; Kucey 2016; Moudallel 2018, Ruiz Ortiz 2018 ve Farmakis 2018).

Bu çalışmalarda direkt etkili oral antikoagülanların doz ve ajan seçimi açısından klinik yaklaşımlar, 18 yaş üstü yatan hasta bazlı reçetelendirmelerde karşılan uyumsuzlukların sıklığı ve ilişkili faktörler ülkemizde değerlendirilmemiştir.

Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmamızın amacı ülkemizde uygun olmayan DOAK reçetelendirilmesi ile ilişkili faktörlerin incelenmesi hedeflenmiştir.

4. GENEL BİLGİLER

Nonvalvüler atriyal fibrilasyon, venöz tromboemboli, koroner sendrom gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişme nedeni olan tromboz yanlış yerde ve kontrolsüz aktive olup ilerleyen hemostazın sonucudur. Damar duvarında kanamayı durduran koagülasyon yolağında fibrin oluşumu ile sonlanan hayati öneme sahip hemostaz, tromboz oluşumunu engelleyecek şekilde kan pıhtılaşmasını sınırlandıran fibrinolitik sistem ile denge halindedir (Şekil 4.1). Genetik veya edinsel faktörlerden dolayı bu dengenin bozulması durumunda azalan trombosit fonksiyonu ile kanama bozukluklarına ya da artmış tromboz oluşumu (hiperkoagülasyon) ile kardiyovasküler hastalıkların gelişimine sebep olurlar. Kan dolaşımındaki pıhtılar venöz tromboemboli, pulmoner emboli, atriyal fibrilasyon varlığında embolizasyonu ile hayati organlarda işlev bozukluğuna yol açarak ölümcül tablolara sebep olabilirler.

Antikoagülasyon kanın pıhtılaşma süresinin uzatılması ya da engellenmesidir. İlk antikoagülan ilaç olarak Heparin 1917 yılında ABD’de bir tıp öğrencisi tarafında rastlantı ile bulunmuştur. İlk oral yoldan kullanılan K vitamini antagonisti (VKA) varfarin 1960’lı yıllardan bu yana atriyal fibrilasyon (AF) ve venöz tromboembolizm (VTE) hastalarında uzun süreli antikoagülasyon için tercih edilen ilk basamak ilaç olmuştur. Varfarin, aspirin veya diğer anti-trombosit ilaçlardan daha etkili olduğu gösterilmiş olsa da, değişken farmakokinetik profili ve ilaç-ilaç ve beslenme etkileşimlerine karşı çok hassaslığı ile dar terapötik pencereye sahiptir, bu dar terapötik pencere kanama riskindeki artışlara yol açarak tedavinin devam ettirilmesinde kısıtlayıcı olmaktadır (Hart 2007 ve Kirchhof 2016). VKA bazlı tedavi, tedaviye başlanmasının 2-3 gün sonrasında etkisini göstermeye başlar hatta anti-trombik etkinin gözlenmesi Vitamin K ilişkili tüm koagülasyon faktörlerinin (Faktör II, VII, IX ve X dahil) yeterli düzeyde düşüşüne bağlı olması dolayısıyla bu süreç 5 güne kadar uzamaktadır (Pengo 2018). Ayrıca tedavi sırasında uluslararası normleştirilmiş oranın (INR) sık sık izlenmesini gerekir Türkiye Kardiyoloji Derneğinin (TKD’nin) Kalp Damar Sağlığı Pıhtı Önler Kullanım Kılavuzunda (2013) başlangıçta hedef INR düzeyi sağlanıncaya kadar hafta da bir, istenen INR düzeyine ulaşıldıktan sonra dört haftada bir ölçüm önerilmektedir (TKD 2013).

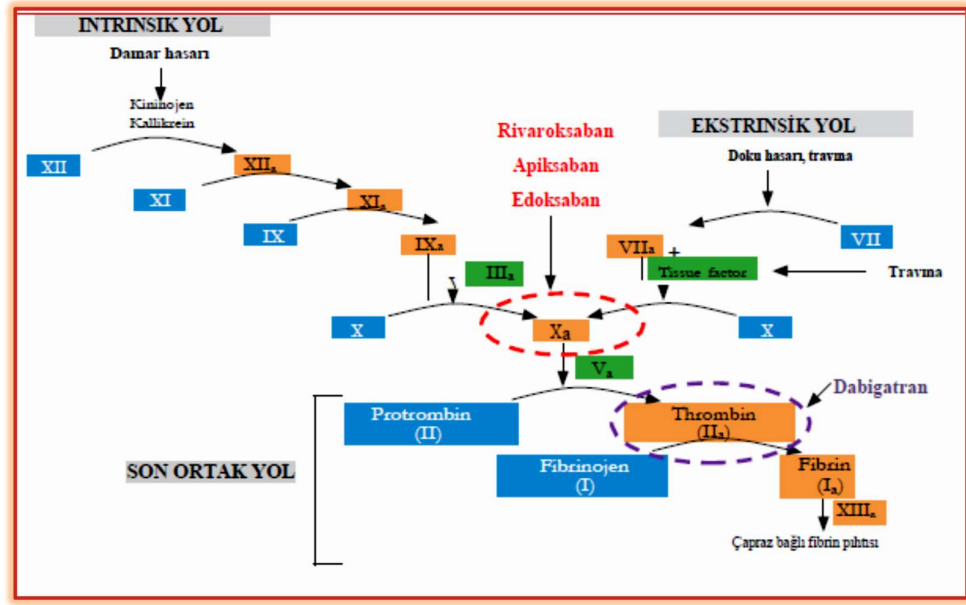
Bu sınırlamalar, direkt etkili oral antikoagülanlar (DOAK'lar) olarak bilinen yeni alternatif oral antikoagülan ilaçların geliştirilmesini teşvik etmiş; AF ve VTE'de antikoagülasyon seçeneklerini genişletmiştir.

4.1. Direkt etkili oral antikoagülanlar

Direkt etkili oral antikoagülanlar (DOAK'lar), sabit dozlu ağızdan kullanılan ve kanın pıhtılaşma süresini uzatarak pıhtı oluşumu riskini azaltmayı hedefleyen yeni grup antikoagülanlardır. DOAK'lar, nonvalvüler atrial fibrilasyonda (NVAf) inmenin önlenmesinde, derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ortak adlandırması olan venöz tromboemboli (VTE) profilaksisi ve tedavisinde endikedir. DOAK'lar pıhtılaşma süresini uzatarak pıhtı oluşumu riskini azaltmayı hedefler ve iki gruba ayrılır:

- oral direkt trombin inhibitörleri (dabigatran eteksilat) ve
- oral direkt faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban)

Dabigatran eteksilat, herhangi bir farmakolojik aktivite göstermeyen, küçük molekülü bir ön ilaçtır. Oral uygulamadan sonra, dabigatran eteksilat hızla absorbe edilir ve plazma ile karaciğerde esterase katalizli hidroliz reaksiyonu yoluyla dabigatran haline dönüştürülür. Dabigatran güçlü, yarışmalı, geri dönüşümlü, direkt bir trombin inhibitörüdür ve plazmada bulunan esas aktif maddedir. Trombin (serin proteaz), koagülasyon süreci sırasında fibrinojenin fibrin haline dönüşmesini sağladığı için, bu maddenin inhibisyonu trombus oluşmasını engeller. dabigatran eteksilat aynı zamanda, serbest trombin, fibrine bağlı trombin ve trombin-indüksiyonlu trombosit agregasyonunu da inhibe etmektedir (Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş. Ltd. Şti. 2022). Rivaroksaban, apiksaban, edoksaban'ın dahil olduğu oral direkt faktör Xa inhibitörleri hem trombin oluşumunu hem de tromboz gelişimini inhibe ederek kan koagülasyon kaskadının intrinsik ve ekstrinsik yolağını kesmektedir (Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. 2023; Pfizer PFE İlaçları A.Ş. 2022; Daiichi Sankyo İlaç Tic. Ltd. Şti. 2023). DOAK'ların koagülasyon kaskadına etkileri Şekil 4.1'de gösterilmektedir.



Şekil 4.1: DOAK'ların koagülasyon kaskadına etkileri
(Tutar ve Baran 2015'ten alınarak revize edilmiştir)

4.2. Atriyal Fibrilasyon ve DOAK Kullanımı

Atriyal fibrilasyon (AF), yaşlı erişkinlerde sıklıkla karşılaşılan bir durum olup, kalbin çok düzensiz ve genellikle hızlı kan pompalanması problemidir. Kalp ritmindeki düzensizlik nedeni ile kalpte pıhtı oluşumuna ve bu pıhtıların koparak kan dolaşımıyla beyin ya da diğer organlara gönderilmesi ile felç ya da inme sonuçları doğurabilecek bir hastalıktır. Atriyal fibrilasyon atakları genellikle aralıklı, çoğunlukla tekrarlayan ve sürekli hale gelebilen özelliktedir (Türk Kardiyoloji Derneği websitesi 2024).

AF tanısı almış hastalarda inme ve sistemik embolizm riski altta yatan birçok patofizyolojik mekanizma ile ilişkilidir. AF'deki "akış anormallikleri" azalmış sol atriyal apendiks akış hızı ile birlikte, sol atriyum içinde staz şeklinde ortaya çıkmaktadır. Damar duvarlarındaki anormal değişiklikler (anatomik ve yapısal değişiklikler) ilerleyici atriyal dilatasyon, kan bileşenlerindeki anormal değişiklikler, hemostatik ve trombosit aktivasyonunun yanı sıra iltihaplanma ve büyüme faktörü değişiklikleri Virchow'un trombogenez triadının (venöz staz, hiperkoagülasyon ve endotel hasarının) yerine getirilmesiyle sonuçlanır ve protrombotik veya hiper pıhtılaşabilir. "Kan bileşeni anormallikleri" AF'de iyi tanımlanmış olup inflamasyon ve büyüme faktörü anormalliklerinin yanı sıra, hemostaz ve trombosit aktivasyonunu

içermektedir (Watson 2009). Damar duvarlarındaki anormal değişiklikler (örn atrial doku değişiklikleri, endotelial hasar ve bozukluk), akış hızında değişiklikler (staz solatriyal apendikte), ve kan bileşenlerindeki anormal değişiklikler (örn. hemokonsatrasyon, platelet, koagülasyon kaskadının aktivasyonu, inflamasyon); tüm faktörler atriyal fibrilasyonda trombüs oluşumu (trombogenez) eğilimine katkıda bulunur.

Türkiye Kardioloji Derneğinin websitesinde yayınlanan Atriyal Fibrilasyon Tedavisi ESC Kılavuzunun 2012 Odaklı Güncellenmesi dokümanında gelişmiş ülkelerde AF'nin genel toplumdaki tahmini prevalansı %1.5-2 olduğu ve hastaların ortalama yaşı 75 ve 85 arasında olduğu belirtilmiştir. Türkiye'de yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre genel prevalans %1.25 olarak hesaplanmıştır. Atriyal fibrilasyon inme riskinde beş kat, konjestif kalp yetersizliği insidansında üç kat artış ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (ESC 2012, Uyarel 2008).

AF tanısı almış hastalarda pıhtı oluşumunun riskini azaltmak üzere yaygın olarak kullanılan antikoagülan ilaç bir K vitamini antagonisti olan varfarindir. Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar ışığında nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) hastalarda, direkt oral antikoagülanlar (DOAK) kullanımı varfarine göre belirgin derecede az kanamaya yol açmaları ve inmeyi de eşit veya daha fazla oranda önleyebilmeleri yanı sıra kolay kullanım özellikleri ile önem kazanmıştır. DOAK'lar varfarine kıyasla inme, sistemik emboli ve intrakraniyal kanama vakalarında önemli bir azalma sağlamanın yanı sıra DOAK tedavisi avantajlarının en çok 80 yaş altı hastalarda standart dozlarla ve 80 yaş üstü hastalarda düşük dozlarda belirgin olduğu da gözlenmiştir (Ayhan 2023, Forslund 2018, Soyer 2021).

AF'li hasta yönetiminde, inme ön planda olmak üzere embolik komplikasyonların engellenmesinde antikoagülan tedavi büyük önem taşımaktadır. Profilaksi perspektifinden bakıldığında ilk tanısı konulan AF hastalarında olası inmeden korumak üzere birincil profilaksi ve önceden geçirilmiş inme ya da geçici iskemik atak hastalarında AF ilişkili rekürren inme ve sistemik embolinin önlenmesinde ikincil profilaksi olarak antikoagülanlar tedavide yer bulmaktadır (Acar 2020).

4.3. Venöz tromboemboli ve DOAK Kullanımı

VTE derin ven trombozu ve pulmoner emboliyi kapsayan klinik bir tablodur. Venöz tromboembolinin ortalama yıllık görülme sıklığı 104-183/ 100.000 kişi/yıl civarındadır (Heit ve Spencer 2016). Venöz tromboemboli için edinsel risk faktörleri (Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği 2021) aşağıdaki tabloda özetlenmektedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Venöz tromboemboli için edinsel risk faktörleri

Obezite, İleri yaş, İmmobilizasyon, Trombotik olay öyküsü, Enflamatuvar hastalıklar, Kanser*,	Östrojen tedavileri, Sepsis, Variköz venler, Antifosfolipid sendromu, Nefrotik sendrom, Polisitemia vera
--	---

(*) *Malignite VTE için önemli bir risk faktörüdür (3-7 kat risk artışı) ve insidansı bu hastalarda %10-20 düzeyine ulaşabilir.*

4.4. DOAK Pozolojisi ve Reçetelendirme Kriterleri

Tedavi kılavuzlarında DOAK tedavisi başlanırken doz düzenlenmesinin hasta bazlı yapılması ve seçili hastalarda düşük doz tedavi verilmesi önerilmektedir. Kanama riski yüksek hastalarda ve/veya serum ilaç düzeyinin artabileceği durumlarda klinik uygulamada doz azaltımı yapılması gerekebilir. DOAK reçetelendirilmesinde hastanın antikoagülan ihtiyacı ve tedavi tercihi

- önce ve kullanım sırasında periyodik aralıklarla böbrek fonksiyon testleri,
- karaciğer fonksiyon testleri,
- tam kan sayımı
- hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçlar ve komorbiditeler sorgulanarak

değerlendirilmelidir. AF hastalarında inme ve sistemik emboliyi önleme amacıyla DOAK standart dozları ve doz seçim kriterleri (ESC 2020, EHRA 2021; Tutar 2015) Tablo 4.2 ve 4.3’de özetlenmiştir.

Tablo 4.2: DOAK’larda doz seçim kriterleri

	Standart doz	Düşük doz	Doz düşürme kriterleri
Dabigatran eteksilat	2 x150 mg	2 x110 mg	110 mg b.i.d. dozunda dabigatran kullanan hastalarda: • > 80 yaş • Eşzamanlı verapamil kullanımı • Kanama riskinde artış gözlenmesi
Rivaroksaban	1x20 mg	1x15 mg	CrCl 15 - 49 mL/dak.
Apiksaban	2x5 mg	2x2.5 mg	Aşağıdaki kriterlerden 2-3ünün gözlenmesi durumunda: • > 80 yaş • ≤ 60 kg • Serum kreatinin 1.5 mg/dL (133 lmmol/L)
Edoksaban	1x60 mg	1x30 mg	Aşağıdaki kriterlerden herhangi birisinin gözlenmesi durumunda: • ≤ 60 kg • CrCl 15 - 50 mL/dak. • Eşzamanlı dronedaron, siklosporin , eritromisin veya ketokonazol kullanımı

Tablo 4.3: Akut venöz tromboemboli tedavisindeki DOAK’ların standart kullanım dozları

	Akut tedavi*	Tedaviye Devam**	Uzamış tedavi***
Dabigatran eteksilat	DMAH veya unfraksiyone heparin	2x150 mg	2x150 mg
Rivaroksaban	2 x 15 mg	2 x 20 mg	1 x 20 mg
Apiksaban	2 x 10 mg	2 x 5 mg	2 x 2.5 mg
Edoksaban	DMAH veya unfraksiyone heparin	1 x 60 mg	1 x 60 mg

(*) Akut VTE tanısı konduktan sonra tedaviye ilk başlandığı süreden itibaren farklı çalışmalara göre 5-21 gün.

(**) Akut VTE başlangıç tedavisinden sonra farklı çalışmalara göre 3-12 ay.

(***) İlk 3-12 aylık tedaviden sonraki farklı çalışmalara göre 6-36 aylık dönem.

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin.

DOAK’ların genel avantajları hızlı etki başlangıcı, antikoagülan tedavisinde dozlama kolaylığı, besin ve ilaçlarla etkileşimlerinin minimum olması, laboratuvar takibi gerektirmemesi, intrakranial kanama açısından daha güvenli olmasıdır (İmadoğlu ve Ballı 2018, Lv 2022). Ancak, birkaç doz atlandığında etkinlik kaybı olması, böbrek fonksiyon bozukluğunda güvenliğin kısıtlı olması, gibi dezavantajları da mevcuttur. Türkiye’de ruhsatlı DOAK’lardan en yüksek seviyede dabigatran eteksilat (%80) olmak üzere, edoksabanın %50’si, rivaroksabanın %35’i ve apiksabanın %27’si değişmeden idrarla atılır (Heidbuchel 2015).

DOAK'lar böbrekten atıldığı için vücutta depolanarak artmış etkiye ve dolayısıyla kanamalara neden olabilir. Böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda DOAK'ların birikmesi söz konusu olabilir, bu sebeple doz azaltılması önerilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında DOAK kullanımından kaçınılmalıdır. Orta ve ileri derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda antikoagülasyon ve antiplatelet tedavi endikasyonlarından emin olup dikkatli doz ayarlaması ve böbrek fonksiyon takibi gereklidir.

Ayrıca, AF'si olan yaşlı hastalar, tromboembolik olaylar ve oral antikoagülan ile ilişkili kanama komplikasyonları açısından daha yüksek risk altındadır. Farmakis ve arkadaşları (2018) yürütmüş oldukları çalışmada spesifik hasta profillerine göre DOAK kullanımlarına ilişkin bir özeti tablo halinde aşağıdaki gibi önermiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Spesifik hasta profillerinde DOAK kullanımı

Spesifik Durum	Önerilen antikoagülan tedavisi
Kararsız INR/INR testlerinin düzenli yapılamayan hastalarda	Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban
Intrakranial kanama geçmişi veya riski olan hastalar	Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban
Vitamin K antagonisti kullanımı sırasında felç veya sistemik emboli	Dabigatran 2x150mg, apiksaban
Böbrek fonksiyon bozuklukları eGFR <15 mL/dak/1.73 m ² eGFR 15–30 mL/dak/1.73 m ² eGFR 30–50 mL/dak/1.73 m ²	Vitamin K antagonisti Rivaroksaban 1x15mg, apiksaban 2x2.5mg, edoksaban 1x30mg Dabigatran 2x110 mg*, rivaroksaban 1x15mg, apiksaban, edoksaban 1x30 mg
Kanama geçmişi ya da yüksek kanama riskli hastalar	Dabigatran 2x110 mg, apiksaban, edoksaban 1x30 mg
HAS-BLED skoru ≥3	Dabigatran 2x110 mg, apiksaban, edoksaban 1x30 mg
>80 yaş yaşlı hastalar	Dabigatran 2x110 mg**, rivaroksaban, edoksaban 1x30 mg
Disfaji dolayısıyla nazogastrik tüp kullanan hastalar	Rivaroksaban
Reversal ajan kullanımına ihtiyaç	Dabigatran

* 2x150mg , kanama riski bulunmadığı durumlarda; ** 2x150mg kontrendike değildir.
INR, Internasyonal normalizasyon oranı; eGFR, tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Kanser hücrelerinin pıhtılaşma sistemini aktive etmesi ve eşlik eden diğer risk faktörleri ile kanser varlığında tromboz denilen pıhtı oluşumu artabilmektedir. İleri yaş, kadın cinsiyet, obezite, uzun süreli immobilizasyon ve aile hikayesinin de kansere eşlik etmesi pıhtı oluşum riskini daha fazla arttırır (Demir 2016).

DOAK'ların (dabigatran, edoksaban, rivaroksaban ve apiksaban) hastanede yatarak tedavi gören tıbbi hastaların VTE profilaksisindeki etkililik ve güvenliliğini araştıran çalışmalarda ve meta-analizlerde etkili ve benzer etkililiklere sahip oldukları gösterilmiş olmasına karşın; kanama yan etkileri başta olmak üzere güvenilirlikleri açısından farklılıklar gösterdikleri gözlenmiştir. Kanser hastalarında böbrek yetmezliğinin sıklıkla gözlemlendiği (%50-60) ve böbrek yetmezliğine bağlı olarak kanam riskinin özellikle kreatinin klirens değerlerinin 30 ml/dak olan hastalarda kanama risklerinin belirgin düzeyde arttığı ve bu hastalarda antikoagülan tedavisine bağlı artışlar gözlenmiştir (Scotté 2012, Kooiman 2013, Escobar 2016, Dhakal 2016)

Bu ürünlerin yarı ömürlerinin kısa olması, böbrek fonksiyon bozuklukları olan hastalarda yararlanımlarının azalması ya da vucutta birikim dolayısıyla yan etki görülme olasılığının arttırması DOAK'ların tromboflakside kullanımlarını kısıtlanmaktadır. Bu nedenle, DOAK'lar kanser hastalarında tromboprofilaksi amaçlı kullanımı güncel kılavuzlarda yer almamaktadır (Akin 2015).

Tedavi kılavuzlarında DOAK tedavisi başlanırken inme riski sınıflandırmasında önerilen risk faktörüne dayalı yaklaşımın kullanılmaktadır. Tedavi kılavuzları 'yüksek riskli' hastaları belirlemeye çalışmak yerine, 'gerçekten düşük riskli' hastaların (herhangi bir antitrombotik tedaviye ihtiyacı olmayan, örneğin <65 yaş veya lone AF) belirlenmesine daha fazla odaklanan bir uygulama değişikliğini kuvvetle önermektedir ve bu amaçla 'majör' ve 'majör olmayan klinik açıdan anlamlı' risk faktörlerini tanımlayarak, CHA₂DS₂-VASc (Konjestif kalp yetersizliği/sol ventrikül işlev bozukluğu, Hipertansiyon, Yaş ≥75 (2 kat), Diyabet, İnme (2 kat) - Vasküler hastalık, Yaş 65 - 74 ve Cinsiyet (kadın)) kısaltması ile ifade edilebilen, risk faktörlerine dayalı bir yaklaşımın kullanılması önerilmiştir (Acar 2020 ve ACC 2020).

Global tedavi kılavuzları doğrultusunda, yeni AF tanısı almış hastalarda antikoagülan tedavi kararının CHA₂DS₂-VASc skoru ışığında verilmesi

önerilmektedir. Skoru 2 ve üzeri erkek, 3 ve üzeri olan kadın hastaların DOAK tedavisinden fayda sağladığı yüksek kanıt taşımaktadır (ACC 2020).

AF'si olan yaşlı hastalar, tromboembolik olaylar ve oral antikoagülan ile ilişkili kanama komplikasyonları açısından daha yüksek risk altındadır. DOAK kullanan hastaların tedavi sırasında HAS-BLED skorunun risk belirlemede kullanılmasını önerilmektedir (Caldeira 2014, ESC 2016 ve EHRA 2021). DOAK reçetelenecek hasta gruplarında antitrombotik strateji belirlenmesi yanı sıra 'yüksek kanama riski' olan hastaların belirlenmesi de gereklidir. Skorlama değeri 0-2 ise düşük kanama riskine sahip olduğu, skor ≥ 3 ise kanama riskinin yüksek olduğu ve yüksek riskli bu grup hastaların yakın takibe ihtiyacı olduğu anlamına gelmektedir (örneğin hastanın 4-6 aylık takipler yerine 4 haftada bir takip edilmesi ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi) (ESC 2020). Yüksek riskli hastalarda DOAK tedavisinin sonlandırılması değil, risk faktörlerinin düzeltilmesine yönelik önlemler alınması sağlanmalıdır (TKD 2013, EHRA 2021). Düzeltilebilir risk faktörleri Tablo 4.5'te özetlenmektedir.

Tablo 4.5: Oral yoldan kullanılan antikoagülan ve antiplatelet tedavilerinde kanama risk faktörleri

Risk Faktörleri		
Değiştirilemez	Potansiyel olarak değiştirilebilir	Değiştirilebilir
65 yaş üzeri Daha önce geçirilmiş ciddi kanama Ciddi böbrek yetmezliği (diyaliz ya da böbrek transplantasyonu) Ciddi karaciğer yetmezliği (siroz) Malignite Genetik faktörler (örn. CYP2CG polimorfizmi) Daha önce geçirilmiş felç, kılcal damar hastalıkları ve diğerleri) Diyabet Kognitif hastalıklar/ demans	Zayıflık ve/veya düşme riski olanlar* Anemi Platelet sayısı veya fonksiyonunda düşüş CrCl <60 ml/dak düzeyinde böbrek yetmezliği VKA kullanan hastalarda VKA tedavi strajisi (*) yürümeye yardımcı aletle, uygun ayakkabı, evde yürürken düşmeye yol açabilecek eşyaların azaltılması ile risk azaltılabilir	Hipertansiyon/ yüksek SBP Eşzamanlı antiplatelet/NSAID kullanımı Aşırı alkol tüketimi OAK tedavisine düşük uyunc, Tehlikeli hobi/ iş sahibi olmak Heparin tedavisi görmek, INR kontrolü (hedef 2.0-3.0) TTR >%70 için. Doğru OAK ve doğru OAK dozu

DOAK'ların nonvalvüler yatan hastalarda ve diğer endikasyonlarda reçetelenmesine ilişkin çeşitli çalışmalar yürütülmüştür (Armbruster 2014, Larock 2014, Kucey 2016, Moudallel 2018, Ruiz Ortiz 2018, Zhang 2020, van der Horst 2023, ve Poli 2024). Bu çalışmalardan elde edilen bazı sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmektedir (Tablo 4.6):

Tablo 4.6: DOAK'ların reçetelendirilmesine ilişkin yürütülen bazı çalışmalar

Referans	Araştırılan Ürünler	Sonuçlar _Değerlendirme																				
Armbruster 2014	Dabigatran eteksilat (n=458)	AF hastalarının %16.6'sında doz ve uygulama sıklığı açısından değerlendirildiğinde tedaviye uygun olmayan bir rejim ile başlanmıştır (13 hastada valvüler hastalık teşhisiyle, orta veya ciddi mitral stenoz, ve prostetik kalp kapağı bulunan hastalarda kullanılmıştır). Bu hastaların %43.2'sinde eşzamanlı paranteral antikoagülan kullanılmıştır. Kanama gözlenme sıklığı %14.4 olup, 66 kanana gözlenen hastanın 23'ünde (hastaların %5'inde) gastrointestinal kanama olarak kaydedilmiştir.																				
Larock 2014	Dabigatran eteksilat (n=34) Rivaroksaban (n=35)	45-89 yaş aralığında atriyal fibrilasyon olan hastalarda en sık gözlenen uyumsuzluklar, hastaların %28'sinde ilaç seçiminde yanlışlık (hastanın kilosunun çok yüksek olması, yutmada zorluk çeken hastaya dabigatran verilmesi gibi), %26'sında uygun olmayan doz, %23'ünde yanlış uygulama (iki dabigatran kapsülün tek seferde verilmesi, rivaroksabanın aç karna verilmesi gibi). Çalışmada hastaların CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru ortalaması (±SS) 4.1 ±1.5, HAS-BLED skor ortalaması (±SS) 2.3±1.1 olduğu, dabigatran ve rivaroksaban için değerlerin genel hasta ortalama değerleri ile benzer olduğu gözlenmiştir.																				
Kucey 2016	Dabigatran eteksilat (n=52) Rivaroksaban (n=57) Apiksaban (n=27)	Renal fonksiyonları açısından değerlendirildiğinde, 65 yaş ve üzeri AF hastalarının ¼'üne yanlış DOAK dozu uygulandığı gözlenmiştir.																				
Moudallel 2018	Dabigatran eteksilat (n=107) Rivaroksaban (n=375) Apiksaban (n=290)	AF hastalarında yanlış reçetelendirme: - Dabigatran %23.4, - Rivaroksaban %21.9, - Apiksaban %29.7 Tüm gruplarda, AF hastalarının yarısından fazlası yüksek felç riski göstermiştir: <table><thead><tr><th></th><th colspan="3">CHA₂ DS₂ -VASc</th></tr><tr><th></th><th>0-1 (%)</th><th>2-3 (%)</th><th>≥4 (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Dabigatran</td><td>8.4</td><td>24.3</td><td>67.3</td></tr><tr><td>Rivaroksaban</td><td>5.6</td><td>36.5</td><td>52.5</td></tr><tr><td>Apiksaban</td><td>3.1</td><td>27.9</td><td>66.9</td></tr></tbody></table> Çalışmada HAS-BLED skor ortanca değerleri dabigatran için 2 (0-5 aralığında), diğer iki gruptaki hastalar için 3 (0-6 aralığında) olduğu gözlenmiştir.		CHA ₂ DS ₂ -VASc				0-1 (%)	2-3 (%)	≥4 (%)	Dabigatran	8.4	24.3	67.3	Rivaroksaban	5.6	36.5	52.5	Apiksaban	3.1	27.9	66.9
	CHA ₂ DS ₂ -VASc																					
	0-1 (%)	2-3 (%)	≥4 (%)																			
Dabigatran	8.4	24.3	67.3																			
Rivaroksaban	5.6	36.5	52.5																			
Apiksaban	3.1	27.9	66.9																			
Ruiz Ortiz 2018	Dabigatran eteksilat (n=267) Rivaroksaban (n=190) Apiksaban (n=73)	Yaş ortalaması 73.1 ± 9.4 olan, %42.5'i AF ilişkili bilgisi olan 530 hastanın 93'üne uygun olmayan düşük doz, 79'una uygun olmayan yüksek doz uygulandığı yani hastaların %32'sine uygun olmayan dozda DOAK reçetelendiği gözlenmiştir. Hastaların CHA ₂ DS ₂ -VASc skor ortalaması (±SS) 3.6 ± 1.7, HAS-BLED skor ortalaması (±SS) 2.0 ± 1.1 olarak hesaplanmıştır.																				
Poli 2024	Dabigatran eteksilat (n=1397) Rivaroksaban (n= 1565) Apiksaban (n= 1880) Edoksaban (n= 1101)	NVAF hastalarının standart doz DOAK kullananlarda %0.3 oranında uygunsuz reçetelendiği, düşük doz DOAK kullananlarda uygunsuz reçetelendirilmenin %38.9 olduğu, klinik uygulamada özellikle yan etkiler açısından yüksek risk taşıyan hastalar için düşük dozun tercih edildiğini düşündürmüştür.																				

5. MATERYAL VE METOD

5.1. Değerlendirme

Bu tez çalışması İstanbul Bağcılar'da bulunan Medipol Mega Üniversite Hastanesi veri tabanından ulaşılan verilerin retrospektif olarak analizi ile yapılmıştır. Çalışma onayı İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulunun 27.07.2023 tarihli 591 numaralı kararı ile alınmıştır.

Çalışmaya 26.7.2022 ve 25.06.2023 tarihleri arasında hastanede yatışı olan, en az 1 DOAK kullanan, 18 yaş üstü ve çalışmaya dahil etmeye yeterli veri sağlayacak en az 100 hasta (109 hasta) dahil edilmiştir. Süreç içinde birden fazla yatışı yapılan hastanın verileri topluca değerlendirilmiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların kaydedilen verileri şu şekildedir:

- Hasta demografik verileri (yaş, cinsiyet, ağırlık, Vücut Kitle İndeksi)
- Tanı (hastanın medikal geçmişi, diğer mevcut tanılar)
- Hasta yatışı sırasında reçetelenmiş direkt etkili oral antikoagülanlar ve dozları
- Laboratuvar değerleri (başta hemoglobin olmak üzere PT, aPT dahil olmak üzere tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, eGFR, serum kreatinin dahil biyokimyasal testler)
- Hastane yatışı sırasında hastaya uygulanan girişimler
- DOAK ile birlikte kullanılan ilaçlar

Çalışmada nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAf) erişkin hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesi, DVT ve PE tedavisi ile profilaksisi, yapay kalp kapakçıkları olan atriyal fibrilasyonda, perkütanöz koroner girişim yapılmış NVAf'de ve kanser ilişkili tromboemboli endikasyonlarında kullanılan dabigatran eteksilat, edoksaban, rivaroksaban ve apiksaban içeren ilaçlar araştırılmıştır. Hasta yatışı sırasında reçetelenmiş direkt etkili oral antikoagülanlar ve dozları ve DOAK'lar ile birlikte kullanılan ilaçlar ürünlerin Kısa Ürün Bilgileri "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümlerinde belirtilen önerilen standart ve düşük dozlar ve düşük doz uygulamasına ilişkin önerileri (Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş. Ltd. Şti. 2022, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. 2023, Pfizer PFE İlaçları A.Ş. 2022, Daiichi Sankyo

İlaç Tic. Ltd. Şti. 2023) doğrultusunda incelenmiştir. Öneriler Tablo 5.1’de özetlenmektedir.

Tablo 5.1: DOAK kısa ürün bilgilerinde önerilen pozoloji ve uygulama şekli

	Standart doz	Düşük doz	Doz düşürme kriterleri
Dabigatran eteksilat	2 x150 mg	2 x110 mg	Düşük doz: • > 80 yaş • Eşzamanlı verapamil kullanımı Dozun azaltılması düşünüldüğünü gerektiren diğer durumlar: • 75-80 yaşındaki hastalar • Orta derecede renal yetmezliği olan hastalar (CrCL 30-50 ml/dk) • Gastriti, özofajiti veya gastroözofajiyal reflüsü olan hastalar • Kanama riskinde artış gözlenmesi
Rivaroksaban	1x20 mg	1x15 mg	CrCl 15 - 49 mL/dak.
Apiksaban	2x5 mg	2x2.5 mg	Aşağıdaki kriterlerden 2-3ünün gözlenmesi durumunda: • > 80 yaş • ≤ 60 kg • Serum kreatinin 1.5 mg/dL (133 İmol/L)
Edoksaban	1x60 mg	1x30 mg	Aşağıdaki kriterlerden herhangi birisinin gözlenmesi durumunda: • ≤ 60 kg • CrCl 15 - 50 mL/dak. • Eşzamanlı dronedaron, siklosporin , eritromisin veya ketokonazol kullanımı

CrCl: kreatinin klirensi

Böbrek fonksiyonları değerlendirmesi (mL/dak. cinsinden CrCl) için Cockcroft-Gault yöntemi aşağıdaki formülü doğrultusunda hasta bazında hesaplanmıştır (Cockcroft, 1976):

$$\frac{(140-\text{yaş [yıl]}) \times \text{ağırlık [kg]} (\text{kadın ise } \times 0.85)}{72 \times \text{serum kreatinin [mg/dL]}}$$

AF saptanan hastalarda inme ve embolik komplikasyonların engellenmesinde temel tedavi antikoagülan tedavisidir. Hastanın tromboembolik, inme ve kanama riskleri net olarak ortaya konulmalıdır. Hastanın antikoagülan tedavisi adayı olup olmadığının kararı CHA₂DS₂-VASc Skor değerlendirmesi doğrultusunda yapılması

önerilmektedir. Skoru 1 olan hastalarda VKA (INR 2–3) veya DOAK’lar (Direkt trombin inhibitörü (dabigatran)/ oral Faktör Xa inhibitörleri (edoksaban, rivaroksaban, apiksaban) hastanın kanama riski ve hekimin/hastanın tercihinine göre kullanılmaktadır.

Skorun erkeklerde 2 ve üzeri, kadınlarda 3 ve üzeri olan hastaları DOAK tedavisinden fayda sağladığı yüksek kanıt taşımaktadır. Atrial fibrilasyonu olan ve cinsiyetleri dışında risk faktörü olmayan (erkekler için CHA₂DS₂-VASc skoru 0 veya kadınlar için 1 olan çok düşük inme riski) kişilere ve 65 yaşın altındaki kişilere antikoagülasyon ile inme önleme tedavisi önerilmemektedir (NICE kılavuz 2021). Risk faktörlerine göre CHA₂DS₂-VASc skoru hesaplama aşağıdaki tablo (Tablo 5.2) doğrultusunda yürütülmüştür.

Tablo 5.2: CHA₂DS₂-VASc skorlaması

Harf	Risk faktörü	Puan
C	Konjestif kalp yetmezliği / LV disfonksiyonu	1
H	Yüksek tansiyon	1
A2	Yaş ≥ 75	2
D	Diabetes mellitus	1
S2	İnme /Geçici İskemik Atak/tromboemboli	2
V	Vasküler hastalık	1
A	Yaş 65–74	1
Sc	Kadın cinsiyet	1
Maksimum skor		9

Her AF’li hastada inme riski tayininin (CHA₂DS₂-VASc Skoru) yanısıra kanama riski (HAS-BLED skoru) değerlendirilmeli ve elde edilen ile yüksek kanama riski taşıyan hastada doz düşürme ile tedavide değişikliğe gidilerek DOAK tedavisine devam edilebilmektedir. Erkek hastalarda 2 ve üzeri, kadın hastalarda 3 ve üzeri skor kanama riskli hasta olarak değerlendirilmektedir (ESC 2020). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz HAS-BLED skorlamasına ilişkin kriterler için bakınız Tablo 5.3.

Tablo 5.3: HAS-BLED skorlaması

Risk faktörü		Puan
H	KontROLSÜZ hipertansiyon (SBP >160 mmHg)	1
A	Anormal böbrek ve/veya karaciğer fonksiyonu • Diyaliz, • transplant, • serum kreatinin >200 µmol/L, • siroz, • bilirubin > × 2 normalin üst sınırı, • AST/ALT/ALP >3 × normalin üst sınırı	1+1 Anormal böbrek fonksiyonu için 1, Anormal karaciğer fonksiyonu için 1 puan
S	Felç (Önceki iskemik veya hemorajik inme ^a)	1
B	Kanama öyküsü veya yatkınlık (Önceki majör kanama veya anemi veya şiddetli trombositopeni)	1
L	Kararsız INR^b (VKA alan hastada TTR <%60)	1
E	Yaş ≥65 veya aşırı kırılabilirlik	1
D	İlaç veya aşırı alkol alımı (Antiplatelet veya NSAID'nin eşzamanlı kullanımı ve/veya haftada aşırı alkol tüketimi) ^c	1 +1
Maksimum skor		9

a: Hemorajik inme de 'B' kriteri altında 1 puan alacaktır.

b: Yalnızca hasta VKA alıyorsa geçerlidir.

c: Alkol fazlalığı veya kötüye kullanımı, klinisyenin sağlık veya kanama riski üzerinde bir etkisi olacağını değerlendirdiği yüksek miktarda alımı (örneğin haftada >14 birim) ifade eder.

5.2. İstatistiksel Analizler

Çalışma popülasyonunun özellikleri için tanımlayıcı analizler yürütülerek değerlendirilmiştir. Araştırmadan elde edilen verilerin istatistik değerlendirmeleri sırasında verilerin normallik testleri yürütülmesinin gerekli olduğu durumlarda örneklem için Shapiro-Wilk testi yürütülmüş, normal dağılım gösteren verilere parametrik istatistiksel testler uygun olanı seçilerek uygulanmıştır. Çalışma

sonuçlarında kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) değerleri ile değerlendirilmiş ve sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle sunulmuştur.



6. BULGULAR

6.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya yaş ortalaması 71.0 ± 11.88 ve %55'i kadın, %45'i erkek olan 109 hasta dahil edilmiş olup, demografik özelliklerine ait veriler Tablo 6.1'de yer almaktadır.

Tablo 6.1: Hastaların demografik verileri (n=109)

	Tüm Hastalar (n=109)	Dabigatran eteksilat (n=10)	Edoksaban (n=11)	Rivaroksaban (n=35)	Apiksaban (n=53)
Yaş (yıl) Ortalama $\pm$ SS Aralık (Min.- Maks.) Medyan	71.0 $\pm$ 11.88 26-94 72	74.0 $\pm$ 8.59 58-88 75	71.7 $\pm$ 11.05 56-91 76	64.7 $\pm$ 13.64 26-85 70	74.4 $\pm$ 9.72 51-94 76
Cinsiyet Kadın (n; %) Erkek (n; %)	60 (%55) 49 (%45)	6 (%60) 4 (%40)	9 (%75) 2 (%25)	11 (%31.4) 24 (%68.6)	34 (%64.2) 19 (%35.8)
Kilo (kg) Ortalama $\pm$ SS Aralık (Min.- Maks.) Medyan Veri sayısı	83.1 $\pm$ 18.86 34-128.3 80 (n=87)*	70.3 $\pm$ 12.24 57-90 68 (n=8)*	79.8 $\pm$ 21.10 34-110 80.5 (n=10)*	86.0 $\pm$ 21.14 50-128.3 85 (n=21)*	83.0 $\pm$ 21.16 62-120 81.5 (n=48)*

(*) Kilo verileri olmayan hastalarda genel olarak doz azaltma değerlendirilmiş ve sonuçları etkilemeyeceği düşüncesi ile çalışmaya dahil edilmiştir. İlerleyen bölümlerde sonuçlar içinde açıklamalar yapılmıştır.

6.2. Hasta tanıları, DOAK kullanım amacı ve dozaj rejimleri açısından Değerlendirme

Hastaların %85.3'ü yüksek tansiyon, %36.7'si konjestif kalp yetmezliği, %56'sı atriyal fibrilasyon, %43.1'i diyabet tanılıdır. Bu hastaların %41.3'üne (45 /109 hasta) en az bir invazif girişimde bulunulmuştur. Hastaların genelinde başka tanıların da eşlik etmektedir. Hastaların mevcut tanılarına ilişkin detaylar için Tablo 6.2'de ve ilaç bazında kullanım amaçları 6.3'de sunulmaktadır. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen hastalara hastane yatışları sırasında en az 1 doz kullanılan DOAK'ların hastalara göre dağılımı Tablo 6.4'te özetlenmiştir.

Tablo 6.2: Hasta tanıları (N=109)

Tanı	n/N (%)
Konjestif Kalp Yetmezliği	40 / 109 (%36.7)
Hipertansiyon	93 / 109 (%85.3)
Diabetes mellitus	47 / 109 (%43.1)
Serebrovasküler hastalık	23 / 109 (%21.1)
Atrial fibrilasyon	61 / 109 (%56)
Kanser hastası	12 / 109 ((%11)

İnvazif girişim 45 hastaya (hastaların % 41.3'üne) en az bir invazif girişimde bulunulmuştur.

Tablo 6.3: DOAK'ların kullanım amaçları (N=109)

	İnme ve sistemik embolinin önlenmesi	DVT/PE önlenmesi
Dabigatran eteksilat (n=10)	10 hasta	-
Edoksaban (n=11)	11 hasta	-
Rivaroksaban (n=35)	33 hasta	2 hasta
Apiksaban (n=53)	52 hasta	1 hasta
Toplam	106 hasta (%97.2)	3 hasta (% 2.8)

6.3. DOAK Dozaj Rejimleri açısından Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavilerinde kullanılan DOAK'lar ve dozaj rejimleri Tablo 6.4'te sunulmaktadır.

Tablo 6.4: Kullanılan DOAK'ların hasta dağılımı (n=109)

DOAK	Günlük doz (mg/gün)	Hasta sayısı
Dabigatran eteksilat (n=10)	2x 150	3
	2 x 110	7
Edoksaban (n=11)	1x 60	5 *
	1x 30	6
Rivaroksaban (n=35)	1 x 20	29
	1 x 15	5 **
	1 x 10	1
Apiksaban (n=53)	2 x 5	28 ***
	2 x 2.5	25 ****

* 1 hastada 2 gün 60 mg kullanımını takiben 30 mg/güne doz düzeltme

** 1 hastada 15 mg/günden 20 mg/gün'e doz güncelleme yapılmıştır.

*** 3 hastada doz düzeltme (5 mg/günden 2.5 mg/güne geçiş)

**** 1 hastada doz düzeltme (2.5 mg/günden 5 mg/güne geçiş)

Hastalara uygulanan günlük dozlar değerlendirildiğinde bir hastaya tek gün 20 mg rivaroksaban ve 15 mg rivaroksaban ve bir hastaya 5 gün 5 mg ve 2.5 mg apiksaban (iki ayrı doz) ile rivaroksaban 15 mg'ın birlikte uygulandığı gözlenmiştir.

Tablo 6.5 Çalışmaya dahil edilen hastalara DOAK ile tedavi uygulamalarının dozlar açısından değerlendirilmesi

	Uyumlu hasta sayısı	Uyumlu olmayan hasta sayısı
Dabigatran eteksilat (n=10)	10	0
Edoksaban (n=11)	11	0
Rivaroksaban (n=35)	34	1*
Apiksaban (n=53)	52	1**

* 1 gün 15 mg + 20 mg rivaroksaban/ gün

** 5 gün boyunca 5 mg +2.5 mg apiksaban+ 15 mg rivaroksaban /gün

6.4. Doz Düşürme Kriterleri Açısından Değerlendirme

DOAK'ların farklı bir dozaj programı ve doz uyarlamaları vardır; ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerinde önerilerine göre yaş, kilo, böbrek fonksiyonu, serum kreatinin gibi bir veya daha fazla hastaya özgü faktöre bağlıdır. Azaltılmış doz kriterleri moleküle özgü olarak

- Dabigatran eteksilat 80 yaş ve üzerindeki hastalarda ve eş zamanlı verapamil kullanan hastalarda,
- Edoksaban orta şiddetli veya şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi (CrCL) 15 - 50 mL/dk) olan, düşük vücut ağırlığı ≤ 60 kg ve siklosporin, dronedaron, eritromisin veya ketokonazol gibi P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile eşzamanlı kullanan hastalarda,
- Rivaroksaban kreatinin klirensi “15 - 49 mL/dak.” aralığında olan hastalarda,
- Apikasaban 80 yaş üzerinde, 60 kg altında ve serum kreatinin değeri “1.5 mg/dL (133 μ mol/L) üstünde” olan ve bu kriterlerin en az iki tanesini karşılayan hastalarda

doz azaltımına gidilmektedir.

Rivaroksaban 20 mg verilen hastanın rivaroksaban başlanmadan önceki gün kreatinin klirens değeri 47 mL/dak. olarak hesaplanmıştır. Sonraki iki gün enoksaparin verildikten sonra yeniden rivaroksaban 20 mg verilmeye başlanmış ve yeni laboratuvar tetkiklerinde elde edilen kreatin değerine göre kreatinin klirens değeri “49 mL/dak.’ın üstünde” hesaplanmıştır. Bu hasta doz düşürme değerlendirme kriterleri açısından uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Hastane yatışları sırasında aşağıda detayları verilen hastaların DOAK reçetelemeleri doz düşürme kriterleri açısından “uyumsuz” olarak değerlendirilmiştir:

- 82 yaşındaki kadın hastanın üç gün hastane yatışı sırasında “20 mg rivaroksaban” verildiği ve kreatinin değerinin 1.91 mg/dL (hesaplanan CrCl değeri 32 ml/dak.) olduğu gözlenmiştir.

- Kilo bilgisine ulaşamayan kadın hastanın kreatinin değerinin oldukça yüksek olduğu (6.86 mg/dL), dolayısıyla CrCl değerinin hesaplanmasına bile gerek kalmadan kriterler doğrultusunda doz düşürülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.
- 81 yaşında 5 mg apiksaban reçetelenen 81 yaşındaki hastanın kreatin değeri 1.78 mg/dL olduğu gözlenmiştir.

Tedaviler sırasında uyumsuz reçetelendirme gözlenen hastalara ilişkin özet tablo Tablo 6.6’da sunulmaktadır.

Tablo 6.6: Azaltılmış dozda tedaviye ihtiyaç duyan hastaların doz azaltım kriterlerine göre değerlendirilmesi

	Değerlendirme
Dabigatran eteksilat • 80 yaş ve üzerindeki hastalar • Eş zamanlı verapamil kullanan hastalar	0/ 10 hasta
Edoksaban • Orta şiddetli veya şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi (CrCL) 15 - 50 mL/dk) • Düşük vücut ağırlığı ≤ 60 kg • Siklosporin, dronedaron, eritromisin veya ketokonazol gibi P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı	0/ 11 hasta*
Rivaroksaban CrCl 15 - 49 mL/dak.	3/35 hasta **
Apiksaban Aşağıdaki kriterlerden 2-3ünün gözlenmesi durumunda: • > 80 yaş • ≤ 60 kg • Serum kreatinin 1.5 mg/dL (133 μmol/L)	1 /53 hasta***

* Kilo bilgisine ulaşamayan bir hastanın kayıtlarına düşülmüş olan “kilolu” bilgisine ve 1 mg/dL kreatinin bulgusuna dayanarak bu hastada CrCl değerinin “ > 49 mL/dak.” olacağı öngörülmüş ve reçetelenen kriterlerine uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

** 1 hastada ilerleyen günlerde verilen dozlar sırasındaki yürütülen kreatinin ölçümleri düşmeye başlamış ve CrCl değerinin “ >49 mL/dak.” üzerine çıkmıştır.

1 hastada KBY tanısı da eşlik etmektedir. Bu hasta KBY grubunda değerlendirilmiştir.

*** 81 yaşında ve serum kreatinin 1.78 mg/dL

6.5. Eşlik Eden Diğer Hastalıklar

6.5.1 Böbrek Yetmezliği

Çalışmaya dahil edilen 109 hastanın tanıları gözden geçirildiğinde 8 hastada kronik böbrek yetmezliği, 1 (bir) hastada tanımlanmamış böbrek yetmezliği, 1 (bir) hastada böbrek nakli gerçekleştirildiği gözlenmiştir. 10 hastanın yedisine düşük doz DOAK uygulanmış, ikisinde standart doz (rivaroksaban 20 mg), bir hastaya da düşük doz uygulamasını takiben doz yükseltilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar incelendiğinde üç hastanın uyumsuz DOAK reçetelendirildiği gözlenmiştir. Bu hastalara ilişkin bilgiler Tablo 6.7’de sunulmaktadır

Tablo 6.7: Böbrek yetmezliği olan hastalarda DOAK uygulamaları

DOAK	Böbrek fonksiyonu bozulmuş hasta sayısı ve tanıları	DOAK tedavi değerlendirmesi
<i>Dabigatran eteksilat</i>	0 hasta	-
<i>Edoksaban</i>	3 KBY hastası (yaş 91, 78 ve 77)	Uyumlu: Üç hastaya düşürülmüş doz (Edoksaban 30 mg) kullanımı
<i>Rivaroksaban</i>	1 böbrek nakli hastası (yaş 26) 1 KBY hastası (yaş 82)	Uyumsuz: İki hastaya yüksek doz (Rivaroksaban 20 mg) uygulanmıştır*
<i>Apiksaban</i>	4 KBY hastası (yaş 64, 70, 72, 81) 1 Tanımlanmamış BY (yaş 76)	Uyumlu: Tüm hastalara düşürülmüş doz (Apiksaban 2.5 mg) kullanımı Uyumsuz: 82 yaşındaki hastada 5 gün sonra doz yükseltilmiştir (kreatinin değeri > 1.5 mg/dL) *

(BY: Böbrek yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği,)

* Böbrek nakli hastasının kreatinin değerine ulaşamamıştır, KBY hastası Kreatinin klirens (CrCl) değeri < 50 mL/dak (32.3 ml/dak)’dır

** 5 mg dozuna yükseltme yapılmış, takip eden kreatinin değeri düşmüş test sonucu: ≥ 1.5 mg/dL (2.01 mg/dL)

6.5.2 Karaciğer Yetmezliği

Karaciğer bozukluğu gözlenen iki hastanın ALT ve AST değerlerinin referans aralığının üstünde olmadığı gözlenmiştir. ALT değeri düşük (8 U/L) ve AST değeri normal (29 U/L) karaciğer kanseri tanılı hastaya 20 mg rivaroksaban, ALT ve AST değerleri normal olan karaciğer sirozu tanılı hastaya düşürülmüş doz apiksaban (2.5 mg apiksaban) reçete edilmiştir.

Karaciğer hastalığı olan hastalarda ALT ve AST testleri ele alındığında uygun doz ve dozaj rejiminde DOAK uygulandığı gözlenmiştir.

6.5.3 Kanser Hastalarında Kullanım

Araştırmadaki 109 hasta verisi incelendiğinde 12 kanser tanılı hastada DOAK kullanıldığı gözlenmiştir. 2 hastada atriyal fibrilasyon ve 1 hastada kronik DVT tanısı eşlik etmekte, 1 hastada da serebral vasküler olay görülmüştür. 9 kanser hastasında AF tanısı girişi yapılmamıştır. Bu hastalara ilişkin detaylar aşağıda sunulmaktadır (Tablo 6.8)

Tablo 6.8: AF tanısı olmayan DOAK kullanılmış kanser hastaları

Kanser tanısı	Hasta yaş/ cinsiyet	Kullanılan DOAK
Mide malign karsinomu	58/ erkek	7 gün 2x150 mg dabigatran eteksilat*
Over malign neoplazm	58/ kadın	Port takılması sırasında edoksaban 60 mg
Multiple myelom	44/ erkek	1 gün 60 mg edoksaban
Kolon malign neoplazm	70/ erkek	15 mg rivaroksaban
Endokrin bez malign neoplazmı	59/ erkek	10 mg rivaroksaban
Endometrium malign neoplazmı	46/ kadın	20 mg rivaroksaban
Karaciğer kanseri	74/ erkek	20 mg rivaroksaban
Mesane malign karsinomu	81/ kadın	1 ay üzeri, 5 mg apiksaban/ gün
Mide malign neoplazmı	84 / erkek	2.5 mg apiksaban/ gün

(*) Tedavi 7 gün sonra kesilmiş

6.6. AF Tanılı Hastaların CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED Skorlarının Değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen 61 AF tanılı hastalar gözden geçirildiğinde erkek hastaların hepsi 1 ve üzeri, kadın hastaların hepsi 2 ve üzeri risk taşımaktadır. CHA₂DS₂-VASc Skoru değerlendirmelerinde düşürülmüş doz DOAK kullanan hastaların skor ortalaması 5.46 ± 1.141 (3-8), standart önerilen dozda DOAK kullanan hastalarda skor ortalaması 4.16 ± 1.365 (1-8) olduğu gözlenmiştir. 61 AF tanılı hastanın CHA₂DS₂-VASc ortalaması 4.67 ± 1.423 'dir. Çalışmaya dahil edilen 61 AF tanılı hastanın CHA₂DS₂-VASc skor değerlendirmesi Tablo 6.9'da gösterilmektedir.

Tablo 6.9: AF tanılı DOAK kullanan hastaların CHA₂DS₂-VASc Skoru Değerlendirmesi (N=61)

Skor	DOAK kullanan AFli Hastalar	Standart doz DOAK kullanan AFli Hastalar	Azaltılmış doz DOAK kullanan AFli Hastalar
1	2	2	0
2	2	2	0
3	6	5	1
4	14	12	2
5	25	13	12
6	6	2	4
7	4	0	4
8	2	1	1
N	61	37	24
Ortalama $\pm$ SS	4.67 ± 1.423	4.16 ± 1.365	5.46 ± 1.141
Medyan	5	4	5
Min.-Maks.	1-8	1-8	3-8
Riskli hasta	59 (%96.7)	35 (%57.4)	24 (%39.3)
Az riskli	2 (%3.3)	2 (%3.3)	0

Riskli hasta (CHA₂DS₂ -VASc Skoru ≥ 3 kadın, ≥ 2 erkek), Az riskli (CHA₂DS₂ -VASc Skoru ≤ 2 kadın, ≤ 1 erkek)

DOAK'ların klopidoğrel ve/veya asetilsalisilik asit (Aspirin) ile birlikte kullanımı kanama riskini artırabilir. Çalışmaya dahil edilen hastalara DOAK'lar ile

birlikte eşzamanlı klopidoğrel, tikagrelor ve asetilsalisilik asit verilen hastalar aşağıdaki tabloda listelenmiştir.

Tablo 6.10: Çalışmaya dahil edilen hastalara DOAK ile tedaviye eşzamanlı antiplatelet/ NSAID ilaç/ enoksaparin kullanılması açısından değerlendirilmesi

	İlaçlar	Hastalar n (%)
Dabigatran eteksilat (n=10)	Klopidoğrel + ASA ASA	2 (%20)
Edoksaban (n=11)	Klopidoğrel Tikagrelor +ASA	3 (%27.2)
Rivaroksaban (n=35)	Klopidoğrel + ASA Klopidoğrel ASA	11 (%31.4)*
Apiksaban (n=53)	Klopidoğrel + ASA Klopidoğrel	10 (18.9)

(ASA: Asetil salisilik asit)

*:1 gün enoksaparin 80 MIU/0.8 ml eş zamanlı kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 61 AF tanılı hastaların HAS-BLED skoru ortalaması 1.9 ± 1.05 (0-4 aralığında) olduğu gözlenmiştir. 24 hastaya düşürülmüş doz DOAK tedavisi uygulanmıştır. %50'si (12 hasta) yüksek risk grubunda olup (HAS-BLED skoru 3 veya üzeri), kalan 12 hasta daha az riskli gruptadır (HAS-BLED skoru 2 veya aşağıda).

KÜB bilgileri doğrultusunda önerilen dozda DOAK kullanan hastaların %21.62'si yüksek kanama riskli olarak hesaplanmıştır (37 hastanın 8'i). Bu hastalardan

- HAS-BLED skoru 3 olan bir hastaya yalnızca '1 gün' enoksaparin ile eşzamanlı tedavi yapılmıştır. Hastanede olduğu diğer günlerde yalnızca 20 mg rivaroksaban ile devam edilmiştir. Çalışmamızda bu hastanın

değerlendirmesinde eşzamanlı antikoagülan / antiplatelet ilaç olarak değerlendirilmemiştir.

- HAS-BLED skoru 4 olan bir hastanın mevcut anemi tanısının, kreatinin klirens parametresinin 50 mL/ dakika limitine yakın değerde olması (55.3 mL/dak) ve alkalen fosfataz değerinin yükselmesi (üst sınırın 3 katından fazla) sebebiyle 5 mg dozu ile başlanan tedaviye 2.5 mg dozu ile devam edilmiş; uyumlu olarak değerlendirilmiştir.
- Normal dozda DOAK kullanan ve yüksek kanama riski taşıyan 9 hastanın anemi tanılı ve platelet sayıları kontrol edildiğinde hastaların değerleri referans aralıkları dahilinde olduğu gözlenmiştir. Bu hastalara DOAK reçetelemesi uygun olarak değerlendirilmiştir.
- Yüksek inme riskli (CHA₂DS₂-VASc skoru 8) ve yüksek kanama riskli (HAS-BLED skoru 4) bir hastaya (87 yaşında erkek hasta) ilk böbrek fonksiyon testleri doğrultusunda “5 mg apiksaban” verilmesi kararlaştırılmıştır. Bu hastada devam eden süreçte böbrek fonksiyon testlerinde düşme gözlenmeye başlanmış, ancak doz düşürülmesine gidilmediği gözlenmiştir. Bu hasta tedaviyi takip eden 10 gün içinde vefat etmiştir. Bu hastanın reçetelendirmesi ilk test doğrultusunda uygun olarak değerlendirilmiş, hastane içi dahili uzman konsültasyonları doğrultusunda bu yüksek riskli hastanın tedavisine standart doz ile devam edilmesi uygun görülmüştür. Hastanın ölüm sebebinin kanama ilişkili olduğuna dair herhangi bir bilgiye ulaşılamamıştır.

AF tanılı DOAK kullanan hastaların HAS-BLED skorlarına ilişkin detaylar Tablo 6.11’de sunulmaktadır.

Tablo 6.11: AF tanılı DOAK kullanan hastaların HAS-BLED Skoru Değerlendirmesi

Skor	DOAK kullanan AFli Hastalar	Standart doz DOAK kullanan AFli Hastalar	Azaltılmış doz DOAK kullanan AFli Hastalar
0	5	3	2
1	18	14	4
2	18	12	6
3	17	7	10
4	3	1	2
5-9	0	0	0
N	61	37	24
Ortalama ± SS	1.9±1.05	1.7±0.968	2.25 ±1.113
Medyan	2	2	2.5
Min.-Maks.	0-4	0-4	0-4
Riskli hasta (≥ 3)	20 hasta	8 hasta	12 hasta
Az riskli (≤ 2)	41 hasta	29 hasta	12 hasta

Çalışmada elde edilen bulgular ve değerlendirmeler Tablo 6.12’de gözden geçirilmiştir.

Tablo 6.12: Yatan hastalarda DOAK kullanım ve reçeteleme uygunluğunun değerlendirilmesi

	DOAK				TOPLAM (n=109)
	Dabigatran eteksilat (n=10)	Edoksaban (n=11)	Rivaroksaban (n=35)	Apiksaban (n=53)	
UYUMLU [hasta (%)]	9 (%90)	10 (%90.9)	22 (%62.9)	49 (%92.5)	90 (% 82.6)
UYUMSUZ [hasta (%)]	1 (%10)	1 (%9.1)	13 (%37.1)	4 (%7.5)	19 (% 17.4)
Uyumsuzluk Sebepleri					
Kontrendikasyon <i>Kanser hastalarında kullanım</i>	1	1	6	1	9
Kılavuzlara göre önerilmeyen tedavi <i>65 yaş altı ve düşük riskli hasta</i>	-	-	2	-	2
Yüksek doz ile tedavi <i>Eş zamanlı bir başka DOAK kullanımı ya da standart doz üstü DOAK</i>	-	-	1	1	2
Bozulmuş böbrek fonksiyonunda kullanım <i>Yüksek doz DOAK kullanımı</i>	-	-	2	1	3
Kreatinin ve CrCl değerine göre doz ayarlaması yapılmamış	-	-	2*	1	3

(*) AF yanısıra KBY tanısı da eşlik eden 1 (bir) hasta “Bozulmuş böbrek fonksiyonunda kullanım” kategorisinde tanımlanmıştır.

7. TARTIŞMA

Dabigatran eteksilat'ın 2010 yılında FDA tarafından onaylanmasını takiben, NVAF tanılı hastalarda felç ve sistemik emboliyi engellemede varfarinden daha güvenli kullanım olanağı sağlayan diğer yeni oral antikoagülanlar da (rivaroksaban (FDA ruhsat 2011), apiksaban (FDA ruhsat 2012) ve edoksaban (FDA ruhsat 2014)) pazara çıkmaya devam etmiştir. Varfarinin değişken farmakokinetik profili ve ilaç-ilaç ve beslenme etkileşimlerine karşı çok hassaslığı ve bu dar terapötik pencere kanama riskindeki artışlara yol açarak tedavinin devam ettirilmesinde kısıtlayıcı olmasına (Hart 2007 ve Kirchhof 2016) karşılık DOAK'ların pazara sunulması klinisyenlere AF ve VTE'de antikoagülasyon seçeneklerini genişletmiştir.

DOAK'ların farklı bir dozaj programı ve doz uyarlamaları, ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerinde önerilerine göre yaş, kilo, böbrek fonksiyonu, serum kreatinin gibi bir veya daha fazla hastaya özgü faktöre bağlı olmasına bağlı olarak, DOAK tedavisine başlama ve devamında hasta tedavisi takibini içeren pek çok retrospektif ve prospektif çalışmalar yürütülmüştür.

Retrospektif çalışmamıza toplamda yaş ortalaması 71.0 ± 11.88 ve %55'i kadın, %45'i erkek olan 109 hasta dahil edilmiş olup, bu hastalara en sık reçete edilen %48 ile apiksaban, %32 rivaroksaban, %10 edoksaban ve %10 dabigatran olmuştur. Apiksabanın ve rivaroksabanın diğer iki ilaca karşı daha sık reçetelendiği son yıllarda yürütülen çalışmalarda gözlenmektedir (Miyazaki 2020, Zhang 2020 ve Moudallel 2022).

Hastalara uygulanan DOAK'ların %17.4'ünde uyumsuz reçetelendirme, dabigatran eteksilat, edoksaban, rivaroksaban ve apiksaban için bu oranların sırasıyla %10, %9.1, %37.1 ve %7.5 olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda uyumsuz reçetelendirme oranı daha önceden yürütülmüş çalışmalar ile benzerdir (Armbruster 2014, Larock 2014, Kucey 2016, Moudallel 2018, Ruiz Ortiz 2018, Zhang 2020, Moudallel 2022 ve Poli 2024). Bir meta analizde uyumsuz DOAK uygulamaları en sık oranda apiksaban (%6.7-53.0) ve dabigatran eteksilat (%7.2-50.0) için gözlenirken, %14.3 ile %34.1 arasında uyumsuz reçetelendirme ile rivaroksaban ve %12.3 ile edoksaban izlenmektedir (van der Horst 2023).

Yüksek doz DOAK reçetelendirilmesinin %10 altında olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (Viprey 2017, Pharithi 2019, Miyazaki 2020, Zhang 2020). Çalışmamıza dahil edilen hastalardan yüksek doz DOAK kullanan hasta oranı %7.3 (8 hasta/ 109 hastanın) olduğu gözlenmiştir. Bu grupta değerlendirilen hastaların birine rivaroksaban önerilen dozun üstünde, birine rivaroksaban ve apiksaban birlikte uygulanmıştır. Kalan 6 (altı) hastaya eşzamanlı böbrek yetmezliği dolayısıyla ya da kreatinin ve kreatinin klirens değerleri göz önünde bulundurularak standart dozun düşürülmesine gidilmediği ya da tedavi sırasında doz yükseltildiği görülmüştür. Çalışmaya aldığımız hastalarda düşük doz kullanan hastaların verileri incelendiğinde hastalarda ürün bazlı doz düşürme kriterlerinin uygulandığı gözlenmiştir.

2016 senesi içinde dabigatran, apiksaban ve rivaroksaban başlatılan 65 yaş üstü hastaneye yatış yapan 772 atriyal fibrilasyon hastasının dahil edildiği bir başka kapsamlı retrospektif çalışmada (Moudallel 2018), hastaların %48.6'sına rivaroksaban, %37.6'na apiksaban ve %13.9'una dabigatran eteksilat verildiği ve hastaların %90'a yakın kısmına atriyal fibrilasyonda felç önlemek amacıyla gözlenmiştir. Birincil VTE önleme ya da VTE tedavisi için kullanım oranı çok düşüktür. Her üç ilaç dikkate alındığında %25 oranında uyumsuz reçetelendirme ile karşılaşmıştır (%23.4 dabigatran eteksilat, %21.9 rivaroksaban, %29.7 apiksaban). Renal fonksiyon testleri dikkate alındığında, 375 rivaroksaban reçetelendirilen hastanın 27'sinde (%7), apiksaban verilen 290 hastanın 2'sinde yüksek dozda DOAK verildiğini gözlemlemiştir ve benzer şekilde çalışmamızda standart dozda rivaroksaban kullanan bozulmuş böbrek fonksiyonuna sahip hasta oranı %5 civarında olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda rivaroksaban için %37.1 oranında uyumsuz reçete gözlenmiş daha önce yürütülen çalışmalarda gözlenen oranlardan yüksektir. Bu grupta değerlendirilen 6 hastanın kanser hastası olması ve rivaroksaban ürün monografında belirtildiği üzere yüksek kanama riski bulunan malign neoplazmı olan hastalarda kullanımın kontrendike olması ve kanama riskinde artışla ilişkilendirilmesi sebebiyle uyumsuz reçetelendirme olarak değerlendirilmiştir.

Dabigatran eteksilat ve rivaroksabanın kanama riski yüksek malign neoplazmaların varlığında kontrendikedir. DOAK'ların aktif kanserli DVT/PE hastaları için etkililik ve güvenliliklerinin henüz tespit edilmediği bilinmektedir.

Ayrıca, kanser tanılı hastalarda malignite VTE riskini artırması dolayısıyla DOAK'lar antikoagülan olarak kanser tanılı hasta grubunda ürünlerin endikasyonlarında olmasa da etkili olması ile pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır (Riaz 2023, Górnicki 2023), ancak güvenliliği açısından soru işaretleri bulunduğundan bu hastalarda kullanılmasından kaçınılmalıdır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 109 hastanın 12'sinde kanser ve malignite tanısı bulunmaktadır. Bu hastalardan üçü atriyal fibrilasyon tanısı ile birlikte kanser eşlik etmektedir. Larock ve arkadaşlarının çalışmasında da AF hastalarının %10'unda kanser eşlik etmektedir ve uyumsuz reçetelendirilmemiştir. Çalışmamızda benzer şekilde AF tanılı kanser eşlik eden üç hastada DOAK kullanımı uyumsuz reçetelendirme olarak değerlendirilmemiştir. Diğer 9 (dokuz) hastada trombo-profilaksi amaçlı kullanım gözlenmiş, çalışma bulgularında “uygun olmayan reçeteleme” olarak değerlendirilmiştir. Bu gruptaki hastalardan bir hastaya enoksaparini takip eden dabigatran eteksilat tedavisi (7 gün) ve ardından yeniden enoksaparine dönüş şeklinde köprüleme yapılmıştır. Köprüleme kanama riskini arttırdığı gösterilmiş olsa da yüksek tromboemboli riski grubunda etkili olduğu da bildirilmektedir (Acar 2020).

Her AF'li hastada inme riski tayini (CHA₂DS₂-VASc Skoru) ve kanama riski (HAS-BLED skoru) değerlendirilmeli ve elde edilen ile yüksek kanama riski taşıyan hastada doz düşürme ile tedavide değişikliğe gidilerek DOAK tedavisine devam edilebilmektedir.

Çalışmaya dahil edilen 61 hastanın CHA₂DS₂-VASc Skor ortalama değerleri daha önceden yapılan çalışmalar ile benzer aralıklarda bulunmuştur. (Pattullo 2016, Moudallel 2018). Pattullo ve arkadaşlarının çalışmasında (2016), 33 ve 96 yaş aralığındaki AF hastalarının %18'inde CHADS₂ skoru “0” olmasının yanısıra çoğunun da CHA₂DS₂-VASc skorunun da “0” olduğu gözlenmiştir. Moudallel çalışmasında (2018) 772 hastanın 8'inde klinik endikasyon olmadığı halde kullanım belirtilmiştir (%1 hasta). Bu çalışmada CHA₂DS₂-VASc skoru 0-1 olan hasta oranı dabigatran eteksilat, rivaroksaban ve apiksaban için sırasıyla %8.4, %5.6 ve %3.1'dir. 2016 senesinde skorun “1” olduğu hastaların tedavisinin nasıl yönetileceği konusundaki görüş ayrılıkları olsa da CHA₂DS₂-VASc felç riskini hesaplamak ve DOAK kullanımı için en makul değerlendirme yöntemi olduğu belirtilmiştir. 2021 yılından bu yana CHA₂DS₂-VASc skoru “1” olan 65 yaş altındaki AF hastalarına DOAK

kullanılmaması önerilmektedir (NICE 2021). Çalışmamızda yalnızca iki hastanın CHA₂DS₂-VASc skorunun “1” olduğu gözlenmiş olması, geçen seneler içinde skorun daha etkin kullanıldığının ve DOAK’ların endike olduğu hastalara daha uygun şekilde kullanıldığını göstermektedir. Ayrıca GARFIELD çalışması Türkiye’de 65 yaş altında kronik arter hastalığı ve akut koroner sendromlarının görülme sıklığının diğer karşılaştırma yapılan ülkelere göre daha yüksek olması (Ergene 2022) sebebiyle, klinisyen hastaların diğer etkileyecek faktörlerini göz önünde bulundurarak (hastanın özgeçmişi, kilo durumu, aile özgeçmişi gibi faktörler, potansiyel olarak düzeltilmemiş hipertansiyon atakları gibi) DOAK reçetelendirmesi yapmış olabilir.

Dabigatran eteksilat, rivaroksaban ve apiksaban reçetelendirilen hastalar (136 hasta) üzerinde yürütülen araştırma (Kucey 2016) sonuçları renal fonksiyonları açısından değerlendirildiğinde, 65 yaş ve üzeri AF hastalarının dörtte birinde yanlış DOAK dozu uygulandığı göstermektedir. Çalışmada hastaların %15’ine subterapötik dozda ve %10 oranında supratherapötik dozda DOAK reçetelendiği (dabigatran eteksilat grubundaki hastaların %8, apiksaban grubundaki hastaların %11’inde ve rivaroksaban grubundaki hastaların %12’sinde), supratherapötik doz verilen hastalarda DOAK kullanımı kaynaklı kanama riskinde artış olduğu gözlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 61 AF tanılı hastaların HAS-BLED skoru ortalamasının 1.9 ± 1.05 (0-4) olduğu ve daha önce yürütülen çalışmalar ile benzer olduğu gözlenmiştir (Ruiz Ortiz 2018, Moudallel 2018 ve 2022, Poli 2024). Çalışmamızda 24 AF tanılı hastaya düşürülmüş doz DOAK tedavisi uygulanmıştır. %50’si (12 hasta) yüksek risk grubunda olup (HAS-BLED skoru 3 veya üzeri), %50’si (12 hasta) daha az riskli gruptadır (HAS-BLED skoru 2 veya aşağıda). KÜB bilgileri doğrultusunda önerilen dozda DOAK kullanan hastaların %23.7’si yüksek kanama riskli olarak hesaplanmıştır (38 hastanın 9’u). Düşürülmüş doz DOAK kullanan grupta kanama riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Kucey ve arkadaşlarının çalışmasında (2016) 65 yaş üzeri AF hastaların %15’ine subterapötik dozda ve %10 oranında supratherapötik dozda DOAK reçetelendiği (dabigatran eteksilat grubundaki hastaların %8, apiksaban grubundaki hastaların %11’inde ve rivaroksaban grubundaki hastaların %12’sinde), supratherapötik doz verilen hastalarda DOAK kullanımı kaynaklı kanama riskinde artış olduğu gözlenmiştir. Klinikte özellikle yaşlı hastalarda kullanılan çoklu ilaç tedavisi ile birlikte artabilecek yan etki gözlenme olasılığını en aza indirmek üzere

DOAK'ların doz düşürülmesine gidilmektedir. Klinisyenin yan etki gözlenme START2-AF çalışmasında (Poli 2024) düşürülmüş doz DOAK kullanan hastalarda kanama riskinde azalma veya trombotik riskte artış gözlenmemiş olsa da daha yüksek ölüm oranıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu kapsamlı çalışma ilerleyen süreçlerde yayınlanacak kılavuzlarda prospektif ve retrospektif çalışmalardan elde edilen kanıtlar ile DOAK'larda doz ayarlama kriterleri yeniden değerlendirmeye alınacağını düşündürmektedir.

Daha önce yürütülen çalışmalarda hastaneye yatırılan yetişkin AF hastalarının yanı sıra DOAK alan diğer hastalar da ele alındığında hastaların neredeyse üçte birinin uygun olmayan şekilde DOAK reçetelendirildiği ve çalışmamızda daha düşük gözlenen uyumsuz reçetelendirme gözlenmiştir. Larock (2014) ve Armbruster (2014) çalışmalarına ilaç seçimindeki yanlışlık (örneğin yutmada zorluk çeken hastaya dabigatran eteksilat verilmesi), yanlış uygulamalar (dabigatran eteksilatın iki kapsülün tek seferde verilmesi, dabigatran eteksilatın iki doz yerine tek doz verilmesi, rivaroksabanın aç karna verilmesi gibi) gibi uyumsuz reçetelendirme oranını yükselten ilave faktörlerde dahil edilmiştir. Daha düşük oranda reçetelendirme uyumsuzluğunun gözlenmesi çalışmamızda hastane eczane veritabanından elde edilen verilerin kullanılarak yalnızca günlük reçete edilen ilaçların izlenmesi ve bu faktörlerin izlenmesine imkân sağlamaması dolayısıyla bu faktörlerin dahil edilmemesi olabilir.

Çalışmamızda belirlenen yüksek doz DOAK/ rivaroksaban ile birlikte enoksaparin kullanımı gibi uygun olmayan reçeteleme hatalarına karşı, hastane bünyesinde klinik ve eczane arasında kullanılan “ilaç talep ve onay veri tabanının” bu tür yüksek risk taşıyabilecek ürünler için uyarı sistemi geliştirilebilir. Hastaya önerilen dozdan yüksek dozaj veya yanlış sıklıkta ya da kanama riskini artıracak herhangi bir risk olması durumunda eczane çıkış onayı verilmeden önce uzman kardiyolog ve/veya nöroloğun bir kez daha hastayı değerlendirmesi, gerekli durumlarda hemoglobin, kreatinin, billurubin, ALT/AST, platelet sayımı gibi laboratuvar testleri gözden geçirilerek ya da yeniden test edilerek, HAS-BLED skorlaması ile teyit edilmesi sağlanarak, hastalara yüksek dozda DOAK / eş zamanlı bir başka DOAK/ enoksaparin verilmesinin önüne geçilebilir.

Bu çalışmamızda bir üniversite hastanesi bünyesinde toplanan 109 hasta verisinden elde edilen bulgulara göre, 19 hastada uygun olmayan DOAK tedavisi uygulandığı (%17.4) belirlenmiştir. Retrospektif ve prospektif araştırmalar, uygun reçetelendirilmeyen DOAK tedavilerinin klinik uygulamalarda yaygın olduğunu ve hastaneye yatırılan yetişkin AF hastalarının yanı sıra DOAK alan diğer hastalarda, %12.8 ve %34.0 arasında değiştiğini göstermektedir (Armbruster 2014, Larock 2014, Kucey 2016, Moudallel 2018 ve 2022, Ruiz Ortiz 2018, Zhang 2020 ve Poli 2024). Çalışmamızda elde edilen genel %17.4'lük reçete uyumsuzluğu oranı daha önceden yürütülmüş çalışmalar ile benzerdir (Miyazaki 2022, Moudallel 2022, Zhang 2020).

8. SONUÇ

Daha önce yürütölen çalışmalarda hastaneye yatırılan yetişkin AF hastalarının yanı sıra DOAK alan diğör hastalar da ele alındığında hastaların neredeyse üçte birinin uygun olmayan şekilde DOAK reetelendirildiğı (%12.8-%34.0) gösterilmiştir.

Çalışmamızda bir üniversite hastanesi bünyesinde toplanan 109 hasta verisinden elde edilen bulgulara göre hastalara uygulanan DOAK'ların %17.4'ünde uyumsuz reçetelendirme, apiksaban, edoksaban, dabigatran eteksilat ve rivaroksaban için bu oranların sırasıyla %7.5, %9.1, %10 ve %37.1 olduğı gözlenmiştir.

Çalışmamızda uyumsuz reçetelendirme oranı daha önce yürütölmüş çalışmalar ile benzer bulunmuştur. Bu retrospektif çalışmanın sonuçları hastane yatışları sırasında hastalara uygun olmayan DOAK reçetelendirilmesi ile ilişkili faktörler hakkında fikir vermiştir.

9. KAYNAKLAR

- 1 Acar B, Akpınar Ç K, Alioglu Z, Arlier Z, et al. İnme klinik pratiğinde NOAK kullanımı: Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği Uzman Görüşü (Use of NOAC in clinical practice of stroke: Expert Opinion of the Turkish Society of Cerebrovascular Diseases) Türk Beyin Damar Hast Derg. 2020; 26(3): 190-235
- 2 Akin M, Schäfer A, Akin I, Widder J, Brehm M. Use of new oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism and thrombotic prophylaxis. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2015;15(2):92-96.
- 3 Armbruster, A. L., Buehler, K. S., Min, S. H., Riley, M., and Daly, M. W. Evaluation of dabigatran for appropriateness of use and bleeding events in a community hospital setting. Am. Health Drug Benefits. 2014; 7, 376–384.
- 4 Ayhan Y.E., Ünder D., İlerler E.E., Midî İ., Sancar M., Atrial Fibrilasyon ve İlişkili Risk Gruplarında Direkt Oral Antikoagülanların Kullanımı: Geleneksel Derleme, J Lit Pharm Sci. 2023;12(1):72-81 DOI: 10.5336/pharmsci.2022-92554
- 5 Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti, TİTCK onaylı KÜB_XARELTO® 20 mg film kaplı tablet, Son güncellenme tarihi: 25.5.2023
- 6 Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş. Ltd. Şti., TİTCK onaylı KÜB_PRADAXA® 150 mg sert kapsül, Son güncellenme tarihi: 23.6.2022
- 7 Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol. 2014; Sep;40(3):277-84. doi: 10.1007/s10840-014-9930-y. Epub 2014 Jul 11. PMID: 25012972.
- 8 Cockcroft, D. W., & Gault, H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. Nephron.1976; 16(1), 31–41. doi:10.1159/000180580
- 9 Dhakal P, Gundabolu K, Bhatt VR. An Algorithmic Approach to Management of Venous Thromboembolism. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2016; 1-7. 187.
- 10 Daiichi Sankyo İlaç Tic. Ltd. Şti., TİTCK onaylı KÜB_LIXIANA® 60 mg film kaplı tablet, Son güncellenme tarihi: 18.01.2023
- 11 Demir A.M. Kanserle İlişkili Venöz Tromboembolizm Profilaksi, Tanı ve Tedavi Kılavuzu – 2016, Türk Nöroloji Derneği web sitesi [https://noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/KanserVTE%20kitapcik%202016%20\(1\).PDF](https://noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/KanserVTE%20kitapcik%202016%20(1).PDF)
- 12 Ergene O, Aras D, Kaymaz C, et al, The Role of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs) in Atrial Fibrillation: Treatment Management Based on Patient and Drug Characteristics. Turk Kardiyol Dern Ars. 2022; Jul;50(5):356-370. doi: 10.5543/tkda.2022.21191.

- 13 Escobar LG, Rebollo MA, Adrian SG, Rodriguez-Garzetto A, Martin AM, Cancer and Thrombosis Working Group of SEOM. Safety and efficacy of primary thromboprophylaxis in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2016; doi: 10.1007/s12094-016-1500-6.
- 14 Farmakis D, Davlourous P, Giamouzis G, et al. Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Practical Considerations on the Choice of Agent and Dosing. *Cardiology*. 2018;140(2):126-132. doi:10.1159/000489922
- 15 Forslund T, Wettermark B, Andersen M, Hjemdahl P. Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Europace*. 2018 Mar 1;20(3):420-428. doi: 10.1093/europace/euw416. PMID: 28177459.
- 16 Górnicki T, Bułdyś K, Zielińska D, Chabowski M. Direct-Acting Oral Anticoagulant Therapy in Cancer Patients-A Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(10):2697. Published 2023 May 10. doi:10.3390/cancers15102697
- 17 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-867. doi:10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
- 18 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-1507. doi:10.1093/europace/euv309
- 19 Hindricks G, Potpara T., Dagres N. et al, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC *European Heart Journal*. 2020; 42, 373-498
- 20 Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3-14.
- 21 İmadoğlu O, Ballı M. Direkt Oral Antikoagülanların Spesifik Hasta Gruplarında Kullanımı (Use of Direct Oral Anticoagulants in Specific Patient Groups) *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics*. 2018;11(2):147-58
- 22 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al, 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; Nov;50(5):e1-e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
- 23 Kooiman J, den Exter PL, Cannegieter SC, le Cessie S, del Toro J, Sahuquillo JC, et al. Impact of chronic kidney disease on the risk of clinical outcomes in patients with cancer-associated venous thromboembolism during anticoagulant treatment. *J Thromb Haemost*. 2013;11(11):1968-1976.

- 24 Kucey, M., Bolt, J., Albers, L., Bell, A., Iroh, N., and Toppings, J. Prescribing of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation based on estimation of renal function using standard and modified cockcroft-gault equations: a retrospective analysis. *Can. J. Hosp. Pharm.* 2016; 69, 409–414. doi: 10.4212/cjhp.v69i5.1596
- 25 Kumbhani, D, Cannon, C, Beavers, C, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *JACC.* 2021 Feb, 77 (5) 629–658.
- 26 Larock, A. S., Mullier, F., Sennesael, A. L., Douxfils, J., Devalet, B., Chatelain, C., et al. (2014). Appropriateness of prescribing dabigatran etexilate and rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *Ann. Pharmacother.* 48, 1258–1268. doi: 10.1177/1060028014540868
- 27 Lv M, Wu T, Jiang S, Chen W, Zhang J. Risk of Intracranial Hemorrhage Caused by Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation (from a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials). *Am J Cardiol.* 2022; Jan 1;162:92-99. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.09.011.
- 28 Miyazaki M, Matsuo K, Uchiyama M. et al, Inappropriate direct oral anticoagulant dosing in atrial fibrillation patients is associated with prescriptions for outpatients rather than inpatients: a single-center retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci.* 2020; Feb 11;6:2. doi: 10.1186/s40780-020-0157-z
- 29 Moudallel S, Steurbaut S, Cornu P, Dupont A. Appropriateness of DOAC Prescribing Before and During Hospital Admission and Analysis of Determinants for Inappropriate Prescribing. *Front Pharmacol.* 2018;9:1220. Published 2018 Oct 30. doi:10.3389/fphar.2018.01220
- 30 Moudallel S, Cornu P, Dupont A, Steurbaut S. Determinants for under- and overdosing of direct oral anticoagulants and physicians' implementation of clinical pharmacists' recommendations. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):753-763. doi:10.1111/bcp.15017
- 31 NICE kılavuzu, Atrial fibrillation: diagnosis and management NICE guideline Yayın tarihi: 27 Nisan 2021, www.nice.org.uk/guidance/ng196
- 32 Pattullo CS, Barras M, Tai B, McKean M, Donovan P. New oral anticoagulants: appropriateness of prescribing in real-world setting. *Intern Med J.* 2016; 46(7):812-8. doi: 10.1111/imj.13118. PMID: 27087277.
- 33 Pengo V, Denas G. Optimizing quality care for the oral vitamin K antagonists (VKAs). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):332-338. doi:10.1182/asheducation-2018.1.332
- 34 Pfizer PFE İlaçları A.Ş., TİTCK onaylı KÜB_ELİQUİS® 5 mg film kaplı tablet, Son güncellenme tarihi: 25.05.2022

- 35 Poli D, Antonucci E, Ageno W, et al. Inappropriate Underdosing of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: Results from the START2-AF Registry. *J Clin Med*. 2024;13(7):2009. Published 2024 Mar 29. doi:10.3390/jcm13072009
- 36 Pharithi RB, Ranganathan D, O'Brien J, et al. Is the prescription right? A review of non-vitamin K antagonist anticoagulant (NOAC) prescriptions in patients with non-valvular atrial fibrillation. Safe prescribing in atrial fibrillation and evaluation of non-vitamin K oral anticoagulants in stroke prevention (SAFE-NOACS) group. *Ir J Med Sci*. 2019;188(1):101-108. doi:10.1007/s11845-018-1837-7
- 37 Riaz IB, Fuentes H, Deng Y, et al. Comparative Effectiveness of Anticoagulants in Patients With Cancer-Associated Thrombosis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(7):e2325283. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.25283
- 38 Ruiz Ortiz M, Muñiz J, Raña Míguez P, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace*. 2018;20(10):1577-1583. doi:10.1093/europace/eux316
- 39 Scotté F, Rey JB, Launay-Vacher V. Thrombosis, cancer and renal insufficiency: low molecular weight heparin at the crossroads. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3033-3042. doi:10.1007/s00520-012-1590-9
- 40 Soyer N.A., Akılcı ilaç kullanımı: Yeni nesil oral antikoagülanlar, *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 2021; 60: Ek Sayı /Supplement 32-35
- 41 Steffel J. , Collins R., Antz M., Cornu P et al, 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation *Europace* (2021) 23, 1612–1676 doi:10.1093/europace/euab065
- 42 Tutar N, Baran B. Derleme Yeni Antikoagülanlar Ne Vaat Ediyor? Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (1): 24-33 DOI: 10.5152/gghs.2015.034
- 43 Türk Kardiyoloji Derneği websitesi Atriyal Fibrilasyon Nedir? Erişim Mart 2024 <https://tkd.org.tr/kardiyobil/kalp-hastaliklari/atriyal-fibrilasyon>
- 44 Türk Kardiyoloji Derneği Arş, Atriyal fibrilasyon tedavisi ESC kılavuzunun 2012 odaklı güncellemesi, 2013, Suppl. 3
- 45 Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği, Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu 2021, Editör: Prof. Dr. A. Kürşat Bozkurt, , Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği, Fleboloji Derneği, Bölüm G: Venöz Tromboemboli Tedavisi
- 46 Uyarel H, Onat A, Yüksel H et al, Türk halkında kronik atriyal fibrilasyon insidansı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin tahminler (Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults), *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36(4):214-222
- 47 Van der Horst SFB, van Rein N, van Mens TE, Huisman MV, Klok FA. Inappropriate prescriptions of direct oral anticoagulants (DOACs) in hospitalized patients: A narrative review. *Thromb Res*. 2023 Nov;231:135-140 doi:10.1016/j.thromres.2023.03.007.Epub2023 Mar 27. PMID: 37005194.

- 48 Viprey M, Jeannin R, Piriou V, et al. Prevalence of drug-related problems associated with direct oral anticoagulants in hospitalized patients: a multicenter, cross-sectional study. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(1):58-63. doi:10.1111/jcpt.12473
- 49 Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009 Jan 10;373(9658):155-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4. PMID: 19135613.
- 50 Zhang ZX, van de Garde EMW, Söhne M, Harmsze AM, van den Broek MPH. Quality of clinical direct oral anticoagulant prescribing and identification of risk factors for inappropriate prescriptions. *Br J Clin Pharmacol.* 2020; 86: 1567–1574. <https://doi.org/10.1111/bcp.14264>



10. ETİK KURUL KARARI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yatan Hastalarda Direkt Etkili Oral Antikoagülanların Kullanım ve Reçeteleme Uygunluğunun Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Pınar ÖZDÜVEN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Klinik Eczacılık			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No:591	Tarih: 27.07.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evragınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden D604313DXB kodu ile doğrulayabilirsiniz.

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Sayısal Yöntemler/ Biyoistatistik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evracınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden D604313DXB kodu ile doğrulayabilirsiniz.