



Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanan İskemik İnme Hastalarında Risk Faktörleri

Esra Eruyar¹, Yasemin Atıcı², Ceyla İrkeç¹

1 Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

2 Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gelis: 15.01.2025; Revizyon: 12.05.2025; Kabul Tarihi: 14.05.2025

Öz

Amaç: Non-valvüler atriyal fibrilasyon (NVAF) iskemik inmenin en yaygın nedenidir. NVAF'ye bağlı inmeden primer korunma tedavisinde varfarin kullanılırken, son zamanlarda yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK) ilk tercih olmaktadır. YOAK kullanan hastalarda her yıl %1-2 iskemik inme görülmesi nedeniyle riskli hastaların belirlenmesi önemlidir. Bu çalışmada, YOAK kullanırken inme gelişen hastaların klinik özelliklerinin ve riski artıran faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntemler: YOAK kullanırken inme geçiren hastalar ile kontrol grubunun demografik bilgileri, klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: NVAF ilişkili ilk defa inme geçiren 35 hasta dosyasına ulaşıldı. Bu hastaların 13'ü YOAK kullanırken inme geçirmişti, 8'i (%61.5) erkek, 5'i (%39.5) kadın idi. Ortalama yaş 75±11 yılı. Hastaların başvuru NIHSS'si kontrol grubuna göre yüksekti. TEE'de 3 hastada (%23.1) sol atriyal trombus tespit edilmişti. Hasta grubunda trigliserit, nötrofil lenfosit oranı (NLO), nötrofil platelet oranı (NPO) ve türetilmiş NLO (dNLO) düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulundu.

Sonuç: NVAF nedeniyle YOAK tedavisi alan hastalarda inme geliştiğinde, ilaç başarısızlığına sebep olabilecek sol atriyal trombus ve konjestif kalp yetmezliği en çok bilinen risk faktörleridir. Bu çalışmada tespit edilen yüksek trigliserit, NLO ve NPO düzeyleri ise riskli hastaları belirlemede diğer önemli parametreler olup daha fazla hasta üzerinde prospektif olarak araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: iskemik inme, antikoagülan ilaçlar, yeni nesil oral antikoagülanlar, atriyal fibrilasyon

DOI: 10.5798/dicletip.1723175

Yazışma Adresi / Correspondence: Esra Eruyar, Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye e-mail: dr.esrayetkin@gmail.com

Risk Factors in Patients with Ischaemic Stroke on Novel Oral Anticoagulants

Abstract

Objective: Non-valvular atrial fibrillation (NVAF) is the most common cause of ischaemic stroke. While warfarin is used for the primary prevention of stroke due to NVAF, novel oral anticoagulants (NOACs) have recently become the first choice. Since 1-2% ischaemic stroke occurs in patients using NOACs each year, it is important to identify high-risk patients. In this study, we aimed to determine the clinical characteristics and factors that increase the risk of stroke in patients who developed stroke while using NOACs.

Methods: Demographic data, clinical characteristics, laboratory and radiological findings of the patients who had stroke while using NOACs and the control group were evaluated retrospectively.

Results: The files of 35 patients who had NVAF-related stroke for the first time were accessed. Of these patients, 13 had a stroke while using NOACs, 8 (61.5%) were male and 5 (39.5%) were female. The mean age was 75±11 years. The admission NIHSS of the patients was higher than that of the control group. Left atrial thrombus was detected in 3 patients (23.1%) on TEE. Triglyceride, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), neutrophil to platelet ratio (NPO) and derived NLR (dNLO) levels were higher in the patient group compared to the control group.

Conclusion: Left atrial thrombus and congestive heart failure are the most well-known risk factors that may lead to drug failure when stroke develops in patients receiving NOACs therapy for NVAF. Elevated triglyceride, NLO and NPO levels detected in this study are other important parameters in determining risky patients and should be investigated prospectively in more patients.

Keywords: ischaemic stroke, anticoagulant drugs, novel oral anticoagulants, atrial fibrillation.

GİRİŞ

İskemik inmenin önemli nedenlerinden biri kardiyembolik inmedir. Non-valvüler atriyal fibrilasyon (NVAF) ise kardiyembolik inmenin en yaygın nedenidir. Uzun zamandır NVAF hastalarında inmenin önlenmesinde vitamin K antagonisti olan oral antikoagülan varfarin kullanılmaktadır. Dar terapötik penceresinin, geniş doz yanıt varyasyonunun, çeşitli ilaç ve besin etkileşimlerinin olması ve Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) ölçümünün gerekliliği ilacın klinikte kullanımını zorlaştırmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda kardiyembolik inmeden primer korunma için varfarin kullanırken iskemik inme gelişen hastalarda prognoz daha iyi olduğu bildirilmiştir^{1,2}. Son yıllarda antikoagülan etkinliğini değerlendirmek için ölçüm gerektirmeyen ve sabit dozda etkinlik sağlayabilecek yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK) NVAF'li hastalarda inme ve sistemik embolinin önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır^{3,4}. YOAK'ların inmeyi önlemede vitamin K antagonistleri ile

kıyaslandığında eşit yada daha yüksek etkinlikte olmasının gösterilmesi ile NVAF'li hastalarda inmeden primer ve sekonder korunmada daha fazla önerilmektedir⁵.

YOAK tedavisi altında olan hastalarda her yıl %1-2 akut iskemik inme geliştiği bilinmektedir⁴. Ancak hangi hastaların antikoagülasyon tedavisi sırasında iskemik inme geçirme riskinin en yüksek olduğu belirsizdir. YOAK tedavi başarısızlığında doğru doz almama, tedavi uyumsuzluğu dışında nonkardiyembolik etyolojilere dikkat çekilmiştir. Konjestif kalp yetmezliği ve intrakardiyak trombus inme riskini artırdığı bilinen nedenlerdir^{1,5}. Akut iskemik inme geçirmiş olan hastalar arasında rekürren inme riski ise daha önce atriyal fibrilasyonu (AF) olanlarda en yüksektir. Bu risk ilk 90 gün sonrasında %6,9'dur ve bu hastalarda mortalite daha yüksektir⁶. Bu nedenle AF'nin etkin tedavisi önemlidir.

Bu çalışmada, NVAF nedeni ile primer korunmada YOAK kullanırken iskemik inme

gelişen hastaların özelliklerini ve inme riskini artıran faktörleri belirlemeyi amaçladık.

YÖNTEMLER

Bu çalışma, üniversitemiz Bilimsel Araştırmalar Etik kurulu tarafından onaylanmıştır (onay tarihi 29/05/2024, no:2024148). Çalışmanın tasarımı retrospektif olması nedeniyle, çalışmaya dahil edilen hastalardan onam formu alınmamıştır.

Bu çalışmada, Ocak 2021- Aralık 2023 tarihleri arasında iskemik inme geçiren olguların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilme ölçütleri 18 yaş ve üzeri olmak, daha önce inme veya geçici iskemik atak geçirmemiş olmak, persistan veya paroksizmal AF tanısı olmak şeklindedir. 18 yaşından küçük olmak, daha önce iskemik inme, geçici iskemik atak veya intrakraniyal kanama geçirmiş olmak dışlama ölçütleridir.

NVAF nedeniyle düzenli ve uygun dozda YOAK kullanırken ilk defa inme geçiren hastaların (n=13) demografik bilgileri, klinik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirildi ve kontrol grubu (n=22) ile karşılaştırıldı. YOAK kullanan bireylerin tedavi süreleri 3 ile 32 ay arasında değişmekteydi. Etiyolojide olası diğer nedenleri dışlamak için YOAK kullanırken inme geçiren hastalara Transözofageal EKO (TEE), Beyin-Karotis Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA) ve gerekli olan 2 hastaya Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA) yapılmıştı. 22 hastadan oluşan kontrol grubuna daha önce hiçbir antikoagülan tedavi kullanmamış, ilk defa inme geçiren NVAF tanısı konulan hastalar alındı. Kontrol grubundaki sadece bir hastaya tedavi altında yeni bir inme daha geçirmesi nedeni ile TEE yapılmıştı. Her iki grupta inme etiyojisine neden olabilecek Beyin-Karotis BTA'da büyük damar oklüzyonu saptanan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, kullandığı YOAK tedavisi, komorbid hastalıkları ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Bu çalışmada

AF tanısı, 2020 Avrupa Kardiyoloji Derneği Kılavuzlarının önerdiği şekilde tek kayıta 30 saniye ve üzeri AF ritmi gösterilerek konulmuştu⁷. Paroksizmal ve persistan AF'si olan tüm hastalar AF grubuna dahil edilmişti. Hasta ve kontrol grubunun başvuruındaki inme şiddeti National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)⁸ ve tromboembolik riskleri CHA2DS2-VASc skoru⁹ kullanılarak hesaplandı. Görüntüleme bulguları Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) sınıflaması ile alt gruplara ayrıldı¹⁰. Kraniyal MRG'de görülen iskemik lezyonların volümü ve sayısı da değerlendirilerek lezyonlar tek veya multipl olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics® Version 27.0. ve MS-Excel® 2021 kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler için Pearson'ın ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler, normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildikten sonra, bağımlı ve bağımsız örneklem için uygun olan (Wilcoxon testi veya Mann-Whitney U testi) testlerle karşılaştırıldı. p değerleri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik değişkenlerin sonucu sayı ve yüzde ile; sayısal değişkenlerin sonucu ortalama standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) olarak verildi.

BULGULAR

Retrospektif olan bu çalışmada NVAF ilişkili ilk defa inme geçiren 35 hasta dosyasına ulaşıldı. Hastaların 13'ü YOAK kullanırken iskemik inme geçirmişti. Bu hastaların NVAF nedeniyle düzenli ve önerilen doz şemasında YOAK kullandığı görüldü. Özgeçmişlerinde inme geçirme öyküsü yoktu. 8'i (%61,5) erkek, 5'i (%39,5) kadın idi ve ortalama yaş 75±11 yılı. Paroksizmal AF, hasta grubundaki 5 hastada (%38,5), kontrol grubundaki ise 17 hastada (%77,3) saptanmıştı. Paroksizmal AF kontrol grubunda (p=0,022), persistan AF ise hasta

grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda tespit edilmişti ($p=0,022$).

YOAK kullanırken inme gelişen hastaların vasküler risk faktörleri değerlendirildiğinde 10 hastada (%79,9) hipertansiyon (HT), 4 hastada (%30,8) diyabetes mellitus (DM), 4 hastada (%30,8) koroner arter hastalığı (KAH), 2 hastada konjestif kalp yetmezliği (KKY) (%15,4), 2 hastada (%15,4) periferik arter hastalığı (PAH) ve 10 hastada (%76,9) eşlik eden hiperlipidemi (HL) tanıları vardı.

YOAK kullanırken inme geçiren ve tedavisiz inme geçiren hastalar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi ve vasküler risk faktörleri açısından bir fark saptanmadı. Her iki grubun demografik ve klinik özellikleri Tablo I' de özetlenmiştir. YOAK kullanırken inme geçiren 2 hastanın (%15,4) özgeçmişinde pulmoner emboli (PE), 2 hastanın (%15,4) portal ven trombozu (PVT) ve 3 hastanın (%23,1) stabil tedavisiz takipte oldukları malignite tanısı (lenfoma, mesane ve renal hücreli ca) vardı. Kontrol grubunda ise 2 hastada (%9,1) malignite tanısı (meme ve kolon ca) vardı, PE ve PVT öyküsü yoktu. CHA2DS2-VASc skoru karşılaştırıldığında YOAK alan grup ile kontrol grubu arasında belirgin fark saptanmadı ($p=0,788$). YOAK alan hastaların başvuru NIHSS'si kontrol grubuna göre daha yüksekti. Başvuru NIHSS'leri arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,038$). Her iki gruptan da birer hastaya başvuru esnasında NIHSS skoru yüksek olması ve BTA'da büyük damar oklüzyonu yapan trombus gözlenmesi nedeni ile mekanik trombektomi yapılmıştı. Erken dönemde gelen hastaların bazılarında düzenli YOAK tedavisi alımı olması (son 48 saat içinde ilaç alımı) veya hafif klinik bulgular nedeni ile intravenöz trombolitik tedavi verilmemiş olduğu görüldü. YOAK kullanan 13 hastanın 2'si (%15,4) rivaroksaban, 1'i (%7,7) dabigatran, 8'i (%61,5) apiksaban ve 2'si (%15,4) edoksaban tedavisi altında iken inme geçirmişti.

Tablo I: Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Hasta (n:13)	Kontrol (n:22)	p-değeri
Erkek cinsiyet, n (%)	8 (%61,5)	12 (%54,5)	0.686
Yaş ortalaması	75±11	77±10	0.408
Paroksizmal AF	5 (%38,5)	17 (%77,3)	0.022*
Persistan AF	8 (%61,5)	5 (%22,7)	0.022*
Hipertansiyon	10 (%79,9)	15 (%68,2)	0.580
Diyabetes mellitus	4 (%30,8)	6 (%27,3)	0.825
Koroner arter hastalığı	4 (%30,8)	5 (%22,7)	0.599
Konjestif kalp yetmezliği	2 (%15,4)	1 (%4,5)	0.268
Periferik arter hastalığı	2 (%15,4)	0 (%0)	0.131
Pulmoner emboli	2 (%15,4)	0 (%0)	0.131
Portal ven trombozu	2 (%15,4)	0 (%0)	0.131
Malignite	3 (%23,1)	2 (%9,1)	0.253
Sol atrial trombus	3 (%23,1)	0 (%0)	0.018*
NIHSS	4 (3-6)	3 (2-4)	0.038*
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	3 (3-4)	3 (3-4)	0.788
Lezyon sayısı (multipl)	7 (%53,8)	4 (%18,2)	0.028*

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, CHA₂DS₂-VASc: Konjestif kalp yetmezliği, Hipertansiyon, Yaş ≥75 (2 puan), Diyabetes Mellitus, İnme öyküsü (2 puan), Vasküler hastalık, Yaş 65–74, Cinsiyet (kadın), AF: Atriyal Fibrilasyon (*) Kontrol grubuyla istatistiksel fark $p<0,05$.

OCSP sınıflamasına göre 1 hastada (%7,7) total anterior sirkülasyon infarktı, 6 hastada (%46,1) parsiyel anterior sirkülasyon infarktı, 4 hastada (%30,8) posterior sirkülasyon infarktı ve 2 hastada (%15,4) her iki alanda etkilenme saptandı. YOAK kullanan hastaların 7'sinde (%53,8) multipl lezyon gözlenirken kontrol grubunda ise 4 (%22) hastada multipl lezyon gözlemlendi. Lezyon dağılımı karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,028$). Her iki grup etyoloji açısından değerlendirildiğinde kardiyembolik nedeni inme geliştiği belirlendi. Diğer olası ek etyolojileri ekarte etmek için YOAK kullanırken inme geçiren tüm hastalara TEE ve Beyin-Karotis BTA yapılmıştı. TEE yapılan 3 hastada (%23,1) NVAf'ye eşlik eden sol atriyal (LA) trombus tespit edilmişti. Yapılan BTA tetkikinde inme etyolojisini açıklayacak bir başka patoloji saptanmamış, trombektomi yapılan hastalarda akut trombus gösterilmişti. Bu hastalarda işlem sonrası yapılan kontrol BTA tetkikinde büyük damar oklüzyonu yapacak aterosklerotik veya diğer lezyonlar lehine bir görünüm saptanmamıştı, damar açık olarak tespit edilmiş bu nedenle trombusun

kardiyolojik natürlü olduğuna karar verilmişti. Düzenli tedavi kullanırken inme geçiren olguların yeni tedavi şemaları düzenlendiğinde maksimum risk faktörü modifikasyonu ile birlikte 4 hastada farklı bir

YOAK molekülüne geçilmiş, geri kalan tüm hastalarda antikoagülasyona varfarin ile devam edilmiş olduğu gözlemlendi. YOAK kullanırken inme geçiren hastaların klinik özellikleri Tablo II' de gösterilmiştir.

Tablo II: YOAK kullanan inme hastalarının klinik özellikleri

No	Yaş	Cins	Kullanılan YOAK	HT	DM	HL	KAH	KKY	PAH	LAT	Enfarkt	NIHSS	CHA2DS ₂ -VASc
1	67	K	Apiksaban	+	-	+	-	-	-	+	T	6	3
2	79	E	Rivaroksaban	-	+	+	+	-	-	-	T	1	3
3	83	K	Apiksaban	+	-	+	-	-	-	-	M	7	4
4	67	E	Apiksaban	+	+	+	-	-	-	+	T	4	4
5	73	E	Apiksaban	+	-	-	+	-	+	-	M	3	4
6	75	E	Apiksaban	+	-	-	-	-	-	+	M	2	3
7	98	K	Dabigatran	+	+	+	-	-	-	-	M	5	5
8	71	K	Rivaroksaban	+	+	+	-	+	-	-	M	4	5
9	68	E	Edoksaban	-	-	+	-	-	-	-	M	3	2
10	85	K	Apiksaban	+	-	+	+	-	-	-	M	3	5
11	71	E	Edoksaban	-	-	+	-	-	+	-	T	8	2
12	53	E	Apiksaban	+	-	+	+	+	-	-	M	18	3
13	80	E	Apiksaban	+	-	-	-	-	-	-	M	6	3

YOAK: Yeni nesil oral antikoagülan, HT:Hipertansiyon, DM:Diabetes Mellitus, KAH:Koroner arter hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, PAH: Periferik arter hastalığı, LAT: Sol atriyal trombus, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, CHA2DS₂-VASc: Konjestif kalp yetmezliği, Hipertansiyon, Yaş ≥75 (2 puan), Diabetes Mellitus, İnme öyküsü (2 puan), Vasküler hastalık, Yaş 65–74, Cinsiyet (kadın), K:Kadın, E: Erkek, T:Tek lezyon, M:Multipl lezyon

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri kıyaslandığında hasta grubunda trigliserit (TG) düzeylerinin yüksek (p=0.045) ve HDL düzeylerinin düşük (p=0.034) olduğu bulundu ve bu fark kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı idi. Monosit ve Platelet düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (p=0.006, p=0.011). Hasta grubunda nötrofil

lenfosit oranı (NLO), (p=0.021), nötrofil platelet oranı (NPO), (p=0.018) ve türetilmiş NLO (dNLO), (p=0.027) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Kreatinin, e-GFR, LDL, TSH, vitamin B12, CRP, hemoglobin, WBC, nötrofil, lenfosit, LMO ve PLO gibi laboratuvar bulguları her iki grupta benzerdi. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları Tablo III' de özetlenmiştir.

Tablo III: Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

	Hasta (n=13)	Kontrol (n=22)	p-değeri
Kreatinin (mg/dL)	0.93 (0.74-1.10)	0.88 (0.78-1.21)	0.674
e-GFR	74 (57-88)	77 (44-83)	0.511
HDL (mg/dL)	40 (31.3-49.4)	51.3 (40.9-61.3)	0.034*
LDL (mg/dL)	114.9 (87.4-140)	120.1 (87.9-136)	0.724
Trigliserit (mg/dL)	133 (103-187)	91 (74-131)	0.045*
TSH (mIU/L)	1.85 (1.49-2.95)	1.35 (1.15-3.39)	0.912
Vitamin B12 (pg/mL)	370 (261-604)	320 (286-396)	0.295
CRP (mg/L)	7.30 (2.30-11.20)	5.60 (1.56-12.75)	0.810
Hemoglobin (g/dL)	13.3 (12-14.4)	13.5 (13-14.8)	0.257
WBC (10 ³ /mm ³)	8.11 (5.97-8.90)	7.88 (7.08-10.65)	0.533
Nötrofil (10 ⁹ /L)	5.96 (4.17-6.50)	5.08 (4.20-6.98)	0.880
Lenfosit (10 ³ /µL)	1.63 (1.08-1.70)	1.85 (1.50-2.85)	0.121
Monosit (10 ³ /µL)	0.52 (0.38-0.67)	0.69 (0.59-0.78)	0.006*
Platelet (10 ³ /µL)	188 (160-195)	254 (214-287)	0.011*
LMO	2.45 (1.80-2.80)	2.80 (2.40-3.60)	0.136
PL0	125 (95-174)	140 (100-184)	0.582
NLO	3.95 (2.45-4.90)	2.65 (2.30-3.20)	0.021*
NPO	0.032 (0.025-0.035)	0.022 (0.018-0.026)	0.018*
dNLO	2.40 (1.80-3.10)	1.90 (1.60-2.10)	0.027*

e-GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon, CRP: C-reaktif protein, WBC: Beyaz kan hücresi, LMO: Lenfosit/Monosit, PLO: Platelet/Lenfosit, NLO: Nötrofil/Lenfosit, NPO: Nötrofil/Platelet, dNLO: Türetilmiş NLO (Nötrofil/WBC-Nötrofil)

(*) Kontrol grubuyla istatistiksel fark $p < 0.05$.

TARTIŞMA

YOAK kullanımının giderek artması ile bu tedaviler altında iskemik inme gelişen hastalar da daha fazla görülmektedir. YOAK'ların kullanımlarının kolay olması yanında kullanılacak dozun belirlenmesinde hastanın yaşı, kilosu, kanama riski ve ilaç-ilaç etkileşimi önemlidir¹¹. NVAF'li hastalar antikoagülan tedavi alsalar dahi inme riski taşımaktadır¹². YOAK tedavisi altında olan hastalarda her yıl %1-2 akut iskemik inme geliştiği bilinmektedir⁴. RE-LY çalışmasında yıllık iskemik inme veya sistemik emboli oluşumu varfarin grubunda %1,71, dabigatran 110 mg günde iki kez kullanan grupta %1,54 ve dabigatran 150 mg günde iki kez kullanan grupta ise %1,11 bulunmuştur¹³. Diker ve ark.¹⁴ yaptığı çalışmada rekürren inme geçiren hastaların %40'nı kronik AF'si olan hastalar oluşturuyordu ve bu hastalar antikoagülan tedavi kullanırken inme geçirmişlerdi. Yapılan çalışmalarda hangi hastaların antikoagülasyon tedavisi sırasında iskemik inme geçirme riskinin en yüksek olduğu ise belirsizdir. Varfarin tedavisi alan hastalarda antikoagülasyon tedavisinin yetersiz olması inme görülme oranını artırmaktadır; bu nedenle antikoagülasyon durumu protrombin zamanı ölçülerek izlenmelidir¹². Bunun tersine, YOAK kullanan hastalarda inmeye neden olan riskler henüz belirlenememiştir¹. YOAK kullanımında günlük doz alınsa da tedavi etkinliği plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Tedavi başarısızlığındaki en önemli sebep atlanan dozlar veya gerekenden düşük doz kullanılmasıdır. Optimal tedavi için YOAK plazma konsantrasyonunun %70'den fazla olması gereklidir⁵. Çalışmamızda tedavi alan tüm hastalar NVAF tanılı olup primer korunma için daha önce Kardiyoloji doktoru tarafından başlanan düzenli ve uygun dozda YOAK kullanıyorlardı. Daha önce inme tanıları yoktu.

Düzensiz tedavi alan, doz atlayan ve endikasyon dışı düşük doz tedavi alan hastalar çalışmaya alınmadı. Plazma konsantrasyonu ölçülemediği için hasta ve yakınlarından alınan anamnez ile düzenli kullanım olduğuna karar verilmişti. Vasküler risk faktörleri açısından kontrol grubu ile benzer özellikler taşıyorken hemen hemen her hastada en az bir vasküler risk faktörü eşlik ediyordu. 7 hastanın özgeçmişinde tromboza yatkınlıklarını gösteren PE, PVT ve ilaçsız takipte oldukları stabil malignite tanıları vardı. Aile öyküleri sorgulandığında bir özellik gözlenmemiştir.

Uygun dozda ve düzenli YOAK kullanımına rağmen literatürde trombüs gelişiminin olabileceği bildirilmiştir⁴. Bu hastalarda intrakardiyak trombüs ve konjestif kalp yetmezliği tedavi başarısızlığı olarak gösterilmiştir^{1,5,16}. Cappellari ve ark.¹⁷ çalışmasında YOAK tedavi başarısızlığında nonkardiyoembolik etyolojilere dikkat çekmiştir. Çalışmamızda diğer eşlik edebilecek etyolojileri açığa çıkarmak için YOAK kullanırken inme geçiren tüm hastalara TEE, Beyin-Karotis BTA, gerekli hastalarda DSA yapılmış kardiyak emboli dışı nedenler ekarte edilmişti. TEE yapılmış olan 13 hastanın 3'ünde NVAF'ye eşlik eden LA trombüs saptanmıştı. Calabrò ve ark.¹⁸, İtalyan Kardiyoloji Derneği'nin Tromboz Çalışma Grubu ve Girişimsel Kardiyoloji Çalışma Grubu adına, LA trombozlu AF'de YOAK kullanımına ilişkin bir inceleme sunmaktadır. Yazarlar, atriyal/LA appendiks trombozlu hastalarda YOAK için kanıt düzeyinin, AF'de inme önleme için YOAK'lar üzerine yapılan birçok randomize kontrollü çalışmayla ve daha yakın zamanda kardiyoversiyonda kullanımlarıyla karşılaştırıldığında hala nispeten düşük olduğunu kabul etmektedir. Bizim çalışmamızda da NVAF'ye eşlik eden LA

trombozlu hastalar YOAK etkisi düşük kaldığı için inme geçirmiş olabilirler.

Antikoagülan ilaçlarla AF tedavisi iskemik emboli riskinin azaltılması için gerekli olup AF tedavisine ilişkin kılavuzlar, AF 'ye bağlı inme riskini gösteren CHA2DS2- VASc skorlama sistemi kullanılarak gerekli hastalarda tedavi başlanmasını önermektedir^{5,19}. Yapılan çalışmalarda geçirilmiş inme veya yüksek CHA2DS2- VASc skoru YOAK kullanımı sırasında inme gelişimi için öngörüdür²⁰. Kanai ve ark.²¹ inmeden sekonder korunma için YOAK kullanırken rekürren inme geçiren hastalarda infarkt volümünün azaldığını ve prognozun iyi olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda ise her iki grupta da rekürren inme geçiren hasta yoktu, hastalar primer korunma için YOAK kullanıyorlardı. Her iki grup CHA2DS2- VASc skorları yüksekti ancak CHA2DS2- VASc skorları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. YOAK kullanırken inme geçiren hastaların geliş NIHS skorlarının görece yüksek olduğu, bu hastalarda infarkt volümünün düşük olduğu ve multipl infarktların fazla olduğu gözlemlendi. NIHS yüksek olmasını ilk defa inme geçiren hastalarda etyolojideki farklılıklar ve risk faktörleri nedeni ile YOAK tedavisinin yetersiz kalmasına bağlayabiliriz. İnfarkt volümünün düşük olması ise literatürü destekler şekilde düzenli YOAK kullanımı ile ilişkilidir.

YOAK ilişkili 71.683 hastanın alındığı dört klinik çalışmanın meta-analizinde, YOAK'ların varfarine kıyasla iskemik inme ve tromboemboliyi önlemede daha etkili olduğu, ayrıca hemorajik inmede ve total mortalitede azalma yaparak klinik fayda sağladığı görülmüştür²². Randomize klinik çalışmaların sonuçlarına göre YOAK'ların en az varfarin kadar etkili olduğu hatta dabigatranın 2x150 mg dozda ve apiksabanın varfarine üstün olduğunu görmekteyiz. YOAK'ların varfarine kıyasla etkilerinin hızlı başlaması ve bitmesi, tedaviye başlangıç sırasında veya tedaviye ara

verilmesi gereken durumlarda köprülemeye ihtiyaç duyulmaması, ilaç veya gıda etkileşiminin çok az olması, klinik kullanımda tercih edilmesini sağlamıştır. Polifarmasinin gerekli olduğu durumlarda (özellikle yaşlılarda) ilaç etkileşiminin az olması önemli bir avantaj sağlamaktadır. YOAK etkisi yaş, cinsiyet, etnisite, vücut kitle indeksinden fazla etkilenmediği için fiks dozlarda laboratuvar kontrolü gerektirmeden tahmin edilebilir bir antikoagulan etki sağlanabilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, son yıllarda yayınlanan kılavuzlarda eğer kontrendike bir durum yoksa oral antikoagülan ajan olarak ilk tercih olarak YOAK'lara da başlanabileceği vurgulanmaktadır. Eğer uygun hastalarda varfarinle hedef INR değerleri tutturuluyorsa, varfarinin YOAK'larla değiştirilmesine gerek olmadığı unutulmamalıdır. Ayrıca ilaç uyumu düşük olan hastalarda etkisinin kısa olması nedeniyle YOAK'lar tercih edilmemelidir^{23,24}.

YOAK'ları doğrudan kıyaslayan çalışmaların olmadığını vurgulamak gerekiyor. Diğer YOAK'larla kıyaslandığında atılım yolunun daha çok karaciğerden olması, böbrek atılımının daha az olması ve doz azaltılmasına gerek olmaması nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda apiksaban tercih edilmektedir. Ciddi karaciğer yetersizliği olan hastalarda, tüm YOAK'lar kontraendikedir²³. Bu çalışmada YOAK kullanan hastalarda böbrek ve karaciğer yetmezliği yoktu. İnme geçiren NVAf'li YOAK kullanan 13 hastanın 8'i (%61,5) apiksaban, 2'si (%15,4) rivaroksaban, 1'i (%7,7) dabigatran ve 2'side (%15,4) edoksaban tedavisi alıyordu. Dabigatran 110 mgr 2*1 kullanan hasta HAS-BLED skoru ≥ 3 olup, 98 yaşında ve geçirilmiş retinal kanama öyküsü nedeni ile; Apiksaban 2.5 mgr 2*1 kullanan hasta ise 83 yaşında, 54 kg ve GİS kanaması öyküsü nedeni ile düşük doz tedavi kullandığı görüldü. YOAK altında inme geçiren 3 hastada NVAf'ye eşlik eden LA trombüs, 7 hastanın özgeçmişlerinde PE, PVT ve malignite öyküsü

olması, 2 hastada KKY olması literatürü destekler şekilde tedavi başarısızlığını açıklayabilir. Hasta sayısının az olması nedeni ile YOAK kullanan hastalar arasında ilaç etkisi açısından bir karşılaştırma yapılamadı.

Diğer taraftan yapılan çalışmalarda yüksek kan lipitleri yüksek pıhtılaşma faktörleri seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir²⁵. Yüksek TG düzeyleri ve YOAK arasında etkileşim doğrudan araştırılmamış olmakla birlikte dolaylı bazı etkiler olabilir. Yüksek TG düzeyleri hepatosteatoz ve CYP450 gibi bazı karaciğer enzimlerini etkiler. Bu durum YOAK biyoyararlanımını, plazma düzeylerini ve etkinliğini değiştirebilir²⁶. Ayrıca TG yüksekliği, TNF alfa ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımı ile sistemik inflamasyonu artırır bu durum da pıhtılaşma faktörlerini ve fibrinolitik sistemi etkiler²⁷. Pek çok çalışma akut iskemik inmede nöroinflamasyonun rolünü göstermiştir. Boz ve ark.²⁸ çalışmalarında akut iskemik inmede ilk başvuruda yüksek ölçülen NLO ve NPO düzeylerinin olumsuz fonksiyonel sonuç ve mortalite ile ilişkisini gösterdi. Bizim çalışmamızda bu durumu destekler şekilde NLO, NPO ve dnLO oranının artması inflamasyonun arttığını göstermektedir. Hasta grubundaki artmış NLO, NPO ve yüksek TG düzeylerinin inflamasyona katkıda bulunarak, fibrinolitik sistemi etkileyip olumsuz fonksiyonel sonuçlara yol açtığı düşünülebilir.

TG etkisi ile PAI-1 düzeyi artar PAI-1 fibrinolitik sistemi baskılar bu da pıhtının çözülmesini engeller²⁹. Simpson ve ark.³⁰ yaptığı çalışmada ise şiddetli hipertrigliseridemi olan 18 hastada (ortalama açlık plazma trigliseridi 5,7 mmol/L) plazma fibrinojen ve pıhtılaşma faktörü Xc konsantrasyonları normolipidemik karşılaştırma grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. Fibrinolitik aktivite hiperlipidemik hastalarda anlamlı derecede düşüktü. Altı aylık tedavi (diyet veya diyet ve klofibrat) hastaların ortalama plazma trigliseridini 3,1 mmol/L'ye düşürdü ve

pıhtılaşma faktörleri VIIc ve Xc'de düşüşe ve fibrinolitik aktivitede anlamlı bir artışa neden oldu. Bu değişkenlerin hiçbiri karşılaştırma grubunda değişmedi. Yükselmiş fibrinojen ve faktör VIIc konsantrasyonları kardiyovasküler mortalite için risk faktörleridir ve yükselmiş faktör Xc ve düşmüş fibrinolitik aktivite her ikisi de iskemik kalp hastalığı riski yüksek gruplarda bulunmuştur. Popülasyon çalışmalarında trigliseridlerin iskemik kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak sürekli görünmemesine rağmen, bu veriler TG'de belirgin bir artışın hiperkoagülabilitate ile ilişkili olabileceği için antihiperlipidemik tedavi gerektirdiğini düşündürmektedir.

Kim ve ark.²⁵ kan lipitlerinin protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin üretim testi (TGA) dahil olmak üzere genel pıhtılaşma testlerinin sonuçlarını etkileyip etkilemediğini araştırdığı çalışmada prokoagülan faktörler II, VII, IX, X ve XI ile antikoagülan faktörler protein C ve protein S, TG ile önemli korelasyonlar gösterdi ve prokoagülan faktörler II, V, VII, IX, X, XI ve XII ile antikoagülan faktörler antitrombin ve protein C, toplam kolesterol ile korelasyon gösterdi. Kan lipid düzeyleri ile PIVKA-II düzeyleri arasında korelasyon yoktu. Yüksek trigliserit düzeylerine (≥ 200 mg/dL) sahip denekler, düşük TG düzeylerine sahip olanlara göre daha kısa PT değerleri gösterdi. Ancak, aPTT değeri kan lipid düzeyleri açısından değişmedi. Yüksek TG veya yüksek kolesterol gruplarındaki (≥ 240 mg/dL) denekler yüksek gecikme süresi, zirveye ulaşma süresi ve endojen trombin potansiyeli düzeylerine sahipti. Toplam kolesterol, PT ve TGA değerlerinin önemli bir belirleyicisiydi. Yüksek kan lipitleri normal popülasyonda artmış pıhtılaşma aktivitesiyle ilişkili bulundu. Yüksek TG düzeylerinin endotel fonksiyon bozukluğu yaparak YOAK'ların pıhtılaşma engelleyici süreçlerini zorlaştırması diğer bir etken olabilir. Bizim çalışmamızda tedavi alan hastalarda

anlamli olarak yüksek TG, NLO ve NPO düzeylerinin LA trombus ve KKY dısında YOAK etkisini azaltan faktörler olması dikkat çekicidir ve daha önce bildirilmemiş olması değerlidir. Sonuç olarak, yüksek TG düzeylerinin metabolik bozukluklar, karaciğer fonksiyon bozukluğu, endotel fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon gibi dolaylı yollarla tedavi etkinliğini etkileyebileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle, yüksek TG seviyeleri olan bireylerin YOAK tedavisi altında dikkatlice izlenmesi, potansiyel etkileşimlerin ve risklerin yönetilmesi önemlidir. Yüksek TG düzeylerinin YOAK tedavisinin etkisini azaltabileceği göz önünde bulundurulmalı ve tedavi edilmelidir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bu çalışma az sayıda hastayı araştırdı ve doğası gereği retrospektifti. Hasta grubunda TEE yapıldığı halde kontrol grubundaki 1 hasta dışındaki diğer hastalara endikasyon olmadığı için TEE yapılamaması her iki grupta karşılaştırma açısından yetersizlik yaratmıştır. Bu nedenle, mevcut bulguları doğrulamak için daha fazla sayıda hasta ile prospektif çalışmalar gerekmektedir. Düzenli YOAK kullanan hastalarda ilaç plazma düzeyinin ölçülmemesi de ilacın etkisini değerlendirmeyi engellemektedir.

SONUÇ

NVAF nedeniyle YOAK tedavisini düzenli kullanan hastaların uygun dozda ilaç almıyor olması inme yönünden yüksek riskli bu popülasyonda optimal tedavinin önemini göstermektedir. Tedavi etkinliğini değerlendiren bir laboratuvar parametresinin olmaması nedeniyle doz atlanmaması, optimal dozda ve düzenli kullanılması yeterli kan plazma konsantrasyonunun sağlanması açısından önemlidir. Eğer varfarin kullanan hastalarda hedef INR değerleri tutturuluyorsa, varfarinin YOAK'larla değiştirilmesine gerek yoktur. Ayrıca, ilaç uyumu düşük olan hastalarda YOAK'ların etkisinin kısa olması nedeniyle varfarin tercih edilmesi daha uygun

olacaktır. YOAK tedavisi kullanırken inme gelişen hastalarda optimal doz, düzenli kullanım sorgulanması yanında mutlaka olası diğer etyolojiye katkıda bulunan faktörlerin araştırılması ve tedavinin bu faktörler göz önünde bulundurularak düzenlenmesi rekürren inme gelişimini engelleyecektir. Tedavi başarısızlığına sebep olabilecek LA trombus ve KKY dısında bu çalışmada tespit edilen yüksek TG, NLO ve NPO düzeyleri göz önünde bulundurularak riskli hastalar belirlenmelidir.

Etik Kurul Kararı: Bu çalışma, üniversitemiz Bilimsel Araştırmalar Etik kurulu tarafından onaylanmıştır (onay tarihi 29/05/2024, no:2024148). Çalışmanın tasarımı retrospektif olması nedeniyle, çalışmaya dahil edilen hastalardan onam formu alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

- Hayashi T, Kato Y, Fukuoka T, et al. Clinical Features of Ischemic Stroke during Treatment with Dabigatran: An Association between Decreased Severity and a Favorable Prognosis. *Intern Med.* 2015; 54: 2433-7.
- Kim BJ, Kim HJ, Do Y, et al. The impact of prior antithrombotic status on cerebral infarction in patients with atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23: 2054-59.
- Eşkut N, Tarı M, Yarcı B, et al. Ischemic cerebrovascular disease in patients using Non-vitamine K oral anticoagulan treatment. *Medical Journal of Izmir Hospital Turkey.* 2023; 27: 14-20.
- Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial

- Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analyses. *ClinTher.* 2017; 39: 1456–78.
5. Sepehri Shamloo A, Dagues N, Hindricks G. 2020 ESC guidelines on atrial fibrillation: Summary of the most relevant recommendations and innovations. *Herz.* 2021; 46: 28-37.
6. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Prediction of Early Recurrent Thromboembolic Event and Major Bleeding in Patients with Acute Stroke and Atrial Fibrillation by a Risk Stratification Schema: The ALESSA Score Study. *Stroke.* 2017; 48: 726-32.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagues 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. *Eur Heart J.* 2021; 42: 373-498.
8. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014; 60: 61.
9. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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; 31: 2369-429.
10. Asdaghi N, Jeerakathil T, Hameed B, et al. Oxfordshire community stroke project classification poorly differentiates small cortical and subcortical infarcts. *Stroke* 2011; 42: 2143-8.
11. Maura G, Billionnet C, Drouin J, et al. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: findings from the French health care databases, 2011-2016. *BMJ Open.* 2019; 9: e026645.
12. Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, et al. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2013; 44: 1329-36.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-51.
14. Diker S, Tanburoğlu A. Relationship of Atrial Fibrillation with Recurrent Ischemic Stroke/Transient Ischemic Attack. *Dicle Med J.* 2022; 49: 187-92.
15. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011; 106: 968-77.
16. Arihiro S, Todo K, Koga M, et al. Three-month outcomes in Japanese stroke/TIA patients with non-valvular atrial fibrillation after initiating oral anticoagulants: The samurai-NVAF study. *Int J Stroke.* 2016; 11: 565–74.
17. Cappellari M, Bovi P. Continuation of direct oral anticoagulants in the acute phase of ischemic stroke. A caseseries. *J Thromb Thrombolysis.* Springer US; 2017; 43: 248–51.
18. Calabrò P, Gragnano F, Cesaro A, et al. NOACs in patients with atrial fibrillation and atrial thrombosis: An appraisal of current evidence. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020; 113: 642-51.
19. Ülkü S, Altay S, Gedikli Ö, et al. Real-World Data on the Incidence of Stroke, Myocardial Infarction, and Mortality Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients in Türkiye: New Oral Anticoagulants-TURKey Study. *Anatol J Cardiol.* 2024; 28: 19-28.
20. Olivera P, Gavin O, Rivero E, et al. Acute Ischemic Events in Patient Receiving Direct Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation: Incidence, Outcome and Clinical Profile. *Blood.* 2016; 128: 1442-4.
21. Kanai Y, Oguro H, Tahara N, et al. Analysis of Recurrent Stroke Volume and Prognosis between Warfarin and Four Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants' Administration for Secondary Prevention of Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 27: 338–45.
22. Özer N. Clinical studies conducted with new oral anticoagulants in atrial fibrillation: Which oral anticoagulant can be considered for which case in light of the clinical studies? *Turk Kardiol Dern Ars.* 2016; 44: 33-40.

23. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383: 955–62.
24. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130: 2071–104.
25. Kim JA, Kim JE, Song SH, et al. Influence of blood lipids on global coagulation test results. *Ann Lab Med*. 2015; 35: 15-21.
26. Kotronen A, Joutsu-Korhonen L, Sevastianova K, et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2011; 31: 176-83.
27. Tangvarasittichai S, Pongthaisong S, Tangvarasittichai O. Tumor Necrosis Factor-A, Interleukin-6, C-Reactive Protein Levels and Insulin Resistance Associated with Type 2 Diabetes in Abdominal Obesity Women. *Indian J Clin Biochem*. 2016; 31: 68-74.
28. Boz P, Boz M, Acar D, et al. The Effect of Neutrophil to Lymphocyte and Neutrophil to Platelet Ratios on Prognosis in Stroke Patients. *Dicle Tip Dergisi*. 2022; 49: 558-64.
29. Brouwers MC, Govers-Riemslog J, Schalkwijk CG, et al. Plasma PAI-1 levels are independently related to fatty liver and hypertriglyceridemia in familial combined hyperlipidemia, involvement of apolipoprotein E. *Thromb Res*. 2008; 122: 466-72.
30. Simpson HC, Mann JI, Meade TW, et al. Hypertriglyceridaemia and hypercoagulability. *Lancet*. 1983; 321: 786-90.