

Journal of Human Rhythm
2020;6(1)



**Journal of
Human Rhythm**

e-ISSN: 2149-455X

Journal of Human Rhythm

Cilt / Vol: 6

Sayı / Issue: 1

Mart / March: 2020



RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

Yetişkinlerde Otoimmün Hemolitik Anemi: Vaka Serisi Autoimmune Hemolytic Anemia in Adults: Case Series

Hatice Beyazal Polat¹, Teslime Ayaz¹

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç hastalıkları ABD, Rize

ORCID

Hatice Beyazal Polat. <https://orcid.org/0000-0002-7947-6874>

Teslime Ayaz. <https://orcid.org/0000-0002-3468-1428>

Geliş Tarihi / Received: 3.12.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 24.03.2020

Sorumlu yazar: Dr. Teslime Ayaz

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç hastalıkları ABD

Rize, Türkiye

Phone: +90 533 741 51 48

Fax: +90 464 2170364

E-mail: teslime.ayaz@erdogan.edu.tr

Özet:

Amaç: Otoimmün Hemolitik Anemi (OİHA), hastanın kendi eritrositlerine karşı gelişen antikorlar nedeni ile anemi gelişen bir hastalıktır. İdiopatik olabileceği gibi altta yatan ikincil bir nedenle de gelişebilir. Bu çalışmada OİHA nedenleri, tedavi yaklaşımları ve prognozları tartışılmıştır.

Gereç ve yöntemler: Nisan 2014-Nisan 2019 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları servislerinde OİHA tanısı alan 9 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, kan tetkikleri, radyolojik verileri ve uygulanan tedaviler incelenmiştir.

Bulgular: OİHA tanısı alan ortalama yaşı 65,8 yıl ,

3'ü erkek 6'i kadın olan toplam 9 hasta değerlendirilmiştir. 2 hastada etyolojide ilaç, 2 hastada SLE(Sistemik Lupus Eritematosus), 1 hastada NHL(NonHodgkin Lenfoma), 1'inde meme kanseri, 1'inde mide kanseri, 1 hastada idiyopatik, 1 hastada ise ileri tetkiğe izin verilemediği için etyolojisi saptanamamıştır.

Hastaların hepsinde intra venöz 6-8 haftalık prednizolon tedavisinin ardından hemoliz tablolarının düzeldiği görülmüştür. NHL olan hastanın nüks olduğu saptanmıştır ve hastaya primer hastalığına yönelik tedavi başlanmıştır. Hastaların hiçbirinde mortalite görülmemiştir.

Sonuç: OİHA tanısı klinik ve laboratuvar bulgularla konulur. OİHA, önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilir. Uygun tanı ve tedavi



yaklaşımıyla morbidite ve mortaliteyi azaltmak mümkündür.

Objective: Autoimmune Hemolytic Anemia (OHRA) is anemia that develops due to antibodies against the patient's own erythrocytes. It may be idiopathic or may develop for an underlying secondary cause. In this study, the reasons, treatment approaches and prognosis of OIBA are discussed. **Material and methods:** Medical records of 9 patients diagnosed with OIH between April 2014 and April 2019 in Recep Tayyip Erdogan University Medical Faculty Hospital Internal Medicine Department were retrospectively evaluated. Patients' demographic characteristics, comorbidities, drugs used, blood tests, radiological data and treatments were examined. **Results:** A total of 9 patients (3 male, 6 female) with a mean age of 65.8 years were evaluated. The etiology

Anahtar Kelimeler : Erişkin, Anemi, hemolitik, otoimmün

could not be determined because 2 patients had no etiology of drug, 2 had SLE (Systemic Lupus Erythematosus), 1 had NHL (NonHodgkin Lymphoma), 1 had breast cancer, 1 had stomach cancer, 1 had idiopathic and 1 had no further investigation. In all patients, hemolysis improved after 6 to 8 weeks of prednisolone treatment. The patient with NHL had a relapse, and treatment for primary disease was initiated. None of the patients had mortality. **Conclusion:** The diagnosis of OIDA is made by clinical and laboratory findings. OIBA can be a major cause of morbidity and mortality. It is possible to reduce morbidity and mortality with appropriate diagnosis and treatment approach.

Key words: Autoimmune, Hemolytic, Anemia

Giriş:

Otoimmün Hemolitik Anemi (OİHA), hastanın kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi sonucunda, eritrositlerin parçalanması ve anemi ile seyreden bir hastalıktır. Yetişkinlerde yaklaşık 1/100.000 oranında görülür. Erkek ve kadında eşit sıklıkta gözlenir¹. İdiyopatik olabileceği gibi, ilaçlar, immün yetmezlikler, enfeksiyonlar, diğer otoimmün hastalıklar veya malignitelere ikincil olarak ortaya çıkabilir. OİHA özellikle hematolojik malignitelere tanıdan önce, tanıyla birlikte yada tanıdan yıllar sonra ortaya çıkabilir. Fizyopatolojisi göz önünde bulundurularak ılık, soğuk veya karma tip OİHA şeklinde de sınıflandırılabilir. OİHA tedavi yaklaşımında kortikosteroidler, splenektomi, immünsüpresif ajanlar, monoklonal antikorlar ve altta yatan hastalığın tedavisi şeklindedir². Mortalite altta yatan hastalığa göre değişmektedir³.

Bu çalışmada otoimmün hemolitik anemi tespit edilen 9 hastanın etyolojisi, tedavi yaklaşımları, prognozları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve yöntem:



Nisan 2014-Ocak 2019 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları servisinde OİHA tanısı ile yatırılıp tedavi edilen 9 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, kan tetkikleri, radyolojik verileri, uygulanan tedaviler incelenmiş ve değerlendirilmiştir.

Otoimmün hemolitik anemi tanısı, hemoglobin düşüklüğü, periferik yaymada fragmente eritrositlerin görülmesi, retikülosit değerlerinde artış ve direkt Coombs testi (IgG+C3) pozitifliği ile konulmuştur. Ayrıca sekonder nedenlerin saptanması için yapılan ANA, anti dsDNA tetkikleri, viral markerları, batın-toraks bilgisayarlı tomografileri, kadınlarda mamografi sonuçları değerlendirilmiştir. Tüm hastalara uygulanan tedaviler gözden geçirilmiştir. Hastaların takibinde nüks gelişip gelişmediği, mortalite olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Çalışma için kurumumuz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22/05/2019 tarihli 2019/80 karar no'su ile etik kurul onayı alınmıştır.

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılmış, istatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programı ile yapılmıştır.

Bulgular:

Çalışmada OİHA tanısı konan 3'ü erkek, 6'sı kadın toplam 9 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $65,8 \pm 9,65$ yıl (min:54,max:79) olarak hesaplanmıştır. Hastaların geliş hemoglobinleri(Hb) ortalama $6,5 \pm 1,55$ gr/dl olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 3'ünde ek hastalık olarak hipertansiyon, birinde hiperlipidemi, birinde koroner arter hastalığı olduğu görülmüştür. Hastaların genel özellikleri tablo 1 de gösterilmiştir.

Bir hastanın kayıtlarında 1 yıl önce mide adeno kanser tespit edilmiş, total gastrektomi yapılmış sonrasında ek tedavi planlanmadığı görülmüştür. Bir hastanın kayıtlarında ise 3 yıl önce meme invaziv duktal kanser nedeni ile sol mastektomi, lenf diseksiyonu yapılmış, sonrasında kemoterapi aldığı saptanmıştır. Bir hastanın 6 yıldır Kronik Lenfositik Lösemi(KLL) tanısı ile izlendiği son bir yıldır Fludarabin kullandığı anlaşılmıştır.

OİHA etyolojilerine bakıldığında; iki hastada ilaca bağlı olduğu hastaların birinde amoksisilin-klavulonik asit,diğerde fludarabin kullanımı görülmüştür., 2 hastada SLE,



birinde NHL, birinde meme ca, birinde mide ca tespit edilmiştir. bir hastada sekonder neden bulunamamıştır. Bir hastada ise ileri tetkiğe izin vermediği için OİHA etyolojisi saptanamamıştır (Tablo 2). Etyolojisinde amoksisilin-klavulonik asit bulunan ve etyolojisi saptanamayan hastalarda nefes darlığı, göğüs ağrısı, çarpıntı gibi iskemik semptomlar tespit edilmiş ve sadece bu iki hastaya eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmıştır. Bu hastalarda herhangi bir transfüzyon reaksiyonu gelişmediği görülmüştür. Hastaların hepsinde intravenöz prednisolon başlanmış ve ortalama 4 haftada Hb değerlerinin yükseldiği görülmüştür. 6-8 haftalık prednizolon tedavisinin ardından hemoliz tablolarının düzeldiği tespit edilmiştir. Tedavi sürelerinin 4 ile 12 ay arasında olduğu görülmüştür. NHL olan bir hastada nüks olduğu saptanmıştır ve hasta primer hastalığına yönelik tedavi başlanmıştır. SLE saptanan 2 hastada SLE'e yönelik tedavi başlanmıştır. Etyolojide fludarabin kullanımı olan hastada fludarabin tedavisi kesilmiştir. 8 aylık takipte OİHA nüks görülmemiştir. Tanısal girişime izin vermeyen hastanın 16 ay sonra OİHA tablosunun tekrarladığı görülmüştür. Bu hastaya tekrar iv streoid başlanmıştır. İkinci kez tedavi sonrası 6. haftada hemoliz tablosunun düzeldiği, 8. ayda tedavinin sonlandırıldığı saptanmıştır. Etyolojide mide ca düşünülen hastanın yapılan değerlendirme sonrası mide ca nüks olduğu saptanmış buna yönelik tedavi başlanmıştır. Meme ca tespit edilen hastada ise meme ca nüksü saptanmamış, hasta takibe alınmıştır.

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri

Hastalar	Cinsiyet	Yaş(yıl)	Ek hastalık	İlaç
1	E	68	-	Amoks-klavu a
2	K	66	HT	Amlodipin
3	K	54	HT, Meme ca	Ramipril, ASA
4	K	70	HL	Rosuvastatin
5	K	79	HT	İndapamid
6	K	60	Mide ca	Parasetamol,
7	E	55	NHL	PPI, ASA
8	E	75	KLL	Fludarabin
9	K	77	KAH	Klopidogrel, Atorvastatin



HT: Hipertansiyon, ca: Kanser,HL: Hiperlipidemi, NHL: Non Hodgkin lenfoma, KLL: Kronik Lenfositik lösemi, Amok-klav: Amoksisilin-klavulonik asit, ASA: Asetil salisilik asit, PPI: Proton pompa inhibitörü, KAH:Kroner arter hastalığı

Tablo 2: Hastaların laboratuvar değerleri ve etyolojileri

Hastalar	Geliş Hb(gr/dl)	Düzeltilmiş retikülosit(%)	Plt	Coombs testi	Etyoloji
1	6,2	6,6	268000	+	İlaç
2	8	7,8	211000	+	SLE
3	6,6	8,3	336000	+	Meme ca
4	7,9	11,3	298000	+	SLE
5	4,3	6,0	334200	+	-
6	6,6	4,2	198000	+	Mide ca
7	7,4	5,1	125000	+	NHL
8	5,4	5,6	60000	+	İlaç
9	6,6	6,5	135000	+	İdiopatik

SLE: Sistemik lupus eritematosus, Ca: Kanser, NHL: Non Hodgkin lenfoma

Tartışma :

OİHA tanısı klinik ve laboratuvar bulgularla konulur. Tek başına Coombs testi (Direkt anti-globulin testi) pozitifliği tanı için yetersizdir. OİHA tanısı için Coombs testi pozitifliğine eşlik eden diğer laboratuvar ve klinik bulguların birlikte bulunması gerekir.

OİHA etyolojisinde, son yıllarda tanısal yaklaşımların gelişmesi sonucu sekonder nedenler daha sık saptanmaya başlanmıştır. Sekonder OİHA nedenleri sıklıkla ilaçlar, enfeksiyonlar, SLE ve özellikle hematolojik malignitelerdir. Zulfiqar ve arkadaşlarının 75 yaş üzeri 10 kişilik OİHA'li vaka serilerinde etyolojide 5 hastada lenfoproliferatif hastalık, 3 hastada idiyopatik, 2 hastada soğuk aglutininler saptandığı bildirilmektedir⁴.

OİHA etyolojisinde özellikle hematolojik maligniteler göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Hematolojik malignitelerden lenfomaların otoimmün hastalıklara eşlik etmesi olasılığı vardır. Varoczy ve arkadaşlarının malign lenfoma ve otoimmün hastalık ilişkisini araştırdığı 940 hastalık bir çalışmada, 519 Hodgkin lenfoma vakası incelenmiş, 45 (%8.6) hastada otoimmün hastalık tespit edilmiştir. Bu hastalar içinde bir hastada OİHA saptanmıştır⁵. OİHA lenfomaların ilk prezentasyonu olabileceği gibi tedaviden sonra da ortaya çıkabilir. Ayrıca



relapsın habercisi olabileceği de belirtilmektedir. Bu yüzden OİHA tanısı konulmuş bir hasta lenfoma yönünden incelenmelidir⁶.

Bu çalışmada 9 vakanın birinde remisyonda NHL nedeni ile takipte iken OİHA gelişmiş ve NHL nüksü tanısı almıştır.

İlaça bağlı OİHA ilaç, eritrosit membranı ve immün sistem arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur⁷. Diğer OİHA'ye göre daha ağır seyredebilir. İlaça bağlı OİHA gelişiminde sorumlu en yaygın ilaçlar antimikrobik ajanlardır⁷. Bu çalışmada iki vakada ilaca bağlı OİHA saptanmıştır.

SLE'de anemi özellikle aktif dönemde sıklıkla görülür. SLE için karakteristik anemi tipi OİHA'dır⁸. Hastalığın tedavisi ile anemi de düzelmektedir. Bu çalışmada iki hastada SLE'ye bağlı OİHA saptanmıştır.

Genel olarak OİHA'de tedaviyi aneminin ağırlığı ve gelişim hızı etkilemektedir. Derin anemide, kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığı varlığında transfüzyon ihtiyacı olabilmektedir.

İlaça bağlı OİHA tedavisinde çoğu kere sorumlu ilacın kesilmesiyle tablo düzelmektedir⁹. Nadiren transfüzyon ve steroid tedavisi gerekmektedir.

Tedavide ayrıca altta yatan hastalık tedavisi yanında ılık tip OİHA'da prednizolon, splenektomi, immünesupresif ajanlar ve başta rituksimab olmak üzere monoklonal antikorlar tedavi seçenekleri arasındadır. Soğuk tip OİHA'da ise plazmaferez, immünesupresif ajanlar ve rituksimab, steroid ve splenektomiden daha etkili olmaktadır. OİHA'de eritrosit süspansiyonu hemolizi arttırılabileceğinden dolayı zorunlu olmadıkça transfüzyondan kaçınılmalıdır⁹. Kronik hemoliz varlığında hastalarda folik asit eksikliği geliştiği için folik asit tedavisi verilmelidir¹⁰.

OİHA'de prognoz, altta yatan hastalığa bağlıdır¹¹. Steroid tedavisi, hastalığın prognozunu dramatik olarak değiştirmektedir. Kontrol altına alınamayan, ölümlü sonuçlanan olgular nadirdir.

Bizim 9 vakalık serimizde hastaların hepsine intra venöz steroid verildiği görülmüştür. Sadece iki hastada nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi iskemik semptomları olduğu için eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmıştır. Hastaların hepsinde steroid tedavisi sonrasında hemoliz tablosu düzelmiştir. İki hastada steroid tedavisi yanında nüks eden NHL ve mide kanserine yönelik tedavinin de başlanmış olduğu görülmüştür. Bu çalışmada hastaların hiçbirinde mortalite saptanmamıştır.



Sonuç:

OİHA, bazı ilaçların kullanımı sonucunda gelişebileceği gibi ciddi bir çok hastalığın ilk prezentasyonu olabilir. Ayrıca tanı konmuş bir çok hastalığın seyri sırasında gelişebilir. Bu vakaların yaklaşımında doğru tanısal testler ve tedavi ile morbidite ve mortalite oranları azaltılabilir.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Bu makale için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar:

1. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol 69:258-271, 2002.
2. Bas GF , Tuscano ET , Tuscano JM . Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia Autoimmun Rev. 2014 Apr-May; 13 (4-5): 560-4
3. Lechner K, Jager U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood 2010;116:1831-1838.
4. Zulfiqar AA, Pennaforte JL, Andres E. Autoimmune Hemolytic Anemia in Individuals Aged 75 and Older: A Study of 10 Individuals. J Geriatr Soc . 2016 Jun; 64 (6): 1372-4
5. Váróczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illés A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases--a descriptive epidemiological study. Rheumatol Int 2002; 22(6):233-237.
6. Mujahid A, Rizvi, Andrew M. Evens, Martin S. Tallman, Beverly P. Nelson and Steven T. Rosen. T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. Blood 2006; 107: 1255-1264.
7. Stockwell DC, Bell MJ, Wong EC, Luban NL. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia and hepatitis in an adolescent with hemoglobin sc disease (hbsc): 640. Crit Care Med 2004; 32(12):A180.
8. Bertolaccini ML, Hughes GRV, Khamasta MA .Systemic lupus erythematosus. In Daignostic Criteria in Autoimmune Diseases, Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME (eds) Humana Press, NewJersey USA, 2008 pp:3-8.
9. Shah A. Acquired hemolytic anemia. Indian J Med Sci 2004;58:533-6.
10. Neff AT.Autoimmune hemolytic anemias.In:Wintrob's Clinical Hematology. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B(eds).11th ed. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins 2004:1157- 1182.
11. Cunningham MJ, Silberstein LE.Autoimmune Hemolytic Anemia.In:Hematology Basic Principle and Practice.Hoffman R, Benz EJ, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds).4th ed.Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone 2005:693-707.



RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

**General Characteristic Features of Our Patients with Lung Cancer Diagnosed: Sakarya
University Medical Oncology Clinic, 2017-2018 Lung Cancer Statistics**

**Akciğer Kanseri Tanılı Hastalarımızın Genel Karakteristik Özellikleri: Sakarya
Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği 2017-2018 Yılı Akciğer Kanseri İstatistikleri**

Fatma Dindar Çelik, Emre Çakır, Burcu Gülbağcı, Ayşe Demirci, Ceyhun Varım, Cemil Bilir

Sakarya Üniversitesi EAH Tıbbi Onkoloji Kliniği

ORCID

Fatma Dindar Çelik. <https://orcid.org/0000-0001-7694-8365>

Emre Çakır. <https://orcid.org/0000-0003-0411-8818>

Burcu Gülbağcı. <https://orcid.org/0000-0002-5720-8254>

Ayşe Demirci. <https://orcid.org/0000-0002-3887-397X>

Ceyhun Varım. <https://orcid.org/0000-0002-8369-0857>

Cemil Bilir. <https://orcid.org/0000-0002-1372-4791>

Geliş Tarihi / Received: 20.03.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 3.04.2020

Sorumlu yazar: Emre Çakır

Sakarya Üniversitesi EAH Tıbbi Onkoloji Kliniği, Sakarya

Phone: 05536474784

E-mail: doktoremrecakir@gmail.com

ABSTRACT:

OBJECTIVE: Lung cancer is the second most common cancer and the most common cancer causing cancer death. The most frequently associated risk factor is smoking. In this study, we aimed to present the statistics of lung cancer patients who applied to Sakarya University Medical Faculty Oncology unit.

MATERIAL AND METHODS: All patients who were followed up between January 2017-2018 and

diagnosed with lung cancer for the first time were evaluated. Both patients with malignancy in another organ who were diagnosed with lung cancer as the second primary and patients who had previously had lung cancer and relapsed were excluded from the study. Patients who were examined retrospectively PET / CT, cranial CT and cranial MR, abdominal usg, bone scintigraphy and other imaging were evaluated according to the latest staging method TNM 8.



RESULTS: 251 patients with lung cancer [male: 225 (89%), female: 26 (11%)] who were followed up in our clinic between January 2017 and 2018 were included in our study. The average age was 64 ± 9 and the rate of those with a smoking history was 90% (n: 228). At the time of diagnosis, 8% of cases were stage-1 (n: 20), 12% were stage-2 (n: 30), 32% were stage-3 (n: 81), and 47% were stage-4 (n: 120). The most common histological type was Adenocarcinoma with 40% (n: 100), Squamous cell carcinoma with 32.4% (n: 80), and small cell carcinoma with 15% (n: 38). The most common symptoms of patients at the time of diagnosis were shortness of breath with 40%, weight loss with 30%

and cough-sputum with 25%. The most common tumour localization side was the upper lobe of the right lung with 40% (n: 100)

CONCLUSION: Lung cancer is the most common cause of cancer mortality worldwide. Smoking is the most common factor and mortality and morbidity are reduced thanks to smoking cessation policies. The number of patients in our clinic, histologic type of tumor, according to gender, mutation status was determined compatible with Turkey Cancer Statistics data.

Keywords: Lung cancer, Sakarya University Medical Faculty, epidemiology.

ÖZET

AMAÇ: Akciğer kanseri 2. en sık görülen kanserdir ve en sık kanser ölümüne sebebiyet veren kanser türüdür. En sık ilişkili olduğu risk faktörü sigaradır. Biz bu çalışmamızda Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji birimine başvuran akciğer kanserli hastaların istatistiklerini sunmayı amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER: Ocak 2017-2018 tarihleri arasında takip edilen ve ilk kez akciğer kanseri tanısı alan tüm hastalar değerlendirmeye alındı. Başka organda malignitesi olup ikinci primer olarak akciğer kanseri tanısı alan, önceden akciğer kanseri olup nüks ile gelen hastalar çalışma dışı tutuldu. Dosyalardan geriye dönük PET/BT, kranial BT ve kranial MR, batın usg, kemik sintigrafileri ve yapılan diğer görüntülemeleri incelenen olgular en son evreleme yöntemi olan TNM 8' e göre değerlendirmeleri yapıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza kliniğimizde Ocak 2017-2018 yılları arasında takip ettiğimiz 251 akciğer kanseri olan hasta [erkek: 225 (%89),

kadın: 26(%11)] dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 64±9 olup sigara kullanma öyküsü bulunanların oranı %90 (n: 228) olarak gözlenmiştir. Tanı sırasında olguların %8' i evre-1 (n: 20), %12'si evre-2 (n: 30), %32'si evre-3 (n: 81) ve %47' si evre-4 (n: 120) olarak saptanmıştır. En sık gözlenen histolojik tip %40 (n: 100) ile Adeno karsinom olup bunu %32,4 (n: 80) ile Squamoz hücreli karsinom , %15'i (n:38) küçük hücreli karsinom saptanmıştır. Hastaların tanı anında en sık semptomları %40 ile nefes darlığı, %30 ile kilo kaybı, %25 ile öksürük-balgam olarak saptanmıştır. Tümör yerleşimi olarak %40 (n: 100) ile en sık saptanan lokalizasyon yeri sağ akciğer üst lobtur.

SONUÇ: Akciğer kanseri tüm dünyada kanser mortalitesinin en sık sebebidir. En sık etken sigaradır ve sigara bırakma politikaları sayesinde mortalitesi ve morbiditesi azalmaktadır. Kliniğimizde de hasta sayımız , tümörün histopatolojik türü, cinsiyete göre dağılımı, mutasyon durumu Türkiye Kanser İstatistikleri verileri ile uyumlu saptanmıştır.



Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri , Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi ,epidemioloji

GİRİŞ: Akciğer kanseri insidans ve mortalitesi sigara kontrol politikası sebebiyle Amerika gibi ülkelerde azalırken gelişmekte olan ülkelerde insidans artma eğilimindedir. Türkiye’ de ise TURDEP-2 verilerine göre sigara bırakma politikaları sayesinde genel toplum sigara içme oranları 1998’ de %29.8’ den 2010 yılında %17,3’e gerilemiştir. Yani bu 12 yılda sigara içenlerin oranı %42 azalmıştır. Akciğer kanseri insidansı ise 2010 yılında 100000 kişide 62 iken ; 2014 yılı verilerine göre bu oran 100000’ de 52 ye inmiştir. Bu bize sigara politikalarının işe yaradığını göstermektedir. Sigara içimi akciğer kanseri gelişiminde en büyük risktir(1-2). Pasif sigara içimi de ayrı bir risk faktörüdür(3). Maruziyet süresine bağlı olarak pasif sigara içimi Amerika’ da yılda 3000 akciğer kanserinden ölümden sorumludur(4-5). Mesleki olarak asbest, radon, arsenik, kromiyum, nikel, vinil klorid ve iyonize radyasyon maruziyeti de risk faktörleri arasındadır(6).

Akciğer kanseri kadınlarda meme kanserinden ve erkeklerde prostat kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür(7). 2018 yılında Amerika’ da yeni tanı kanserlerin erkeklerde %14 , kadınlarda %13’ ünü oluşturmaktadır(7). Akciğer kanseri ölümleri sigara bırakma politikaları sayesinde 1990-2015 arasında erkeklerde %45 , kadınlarda %19 oranında azaldı(7). Akciğer kanseri pankreas kanseri ve hepatosellüler kanser ile birlikte düşük survi oranına sahiptir. 1975-1977 yılları arasında tüm stajelerde 5 yıllık survi oranı %12 iken 2003 ile 2009 arasında bu oran %18’ e çıkmıştır(8-9). Hastalar tanı anında sıklıkla ileri evrededir(7). İleri evre akciğer kanseri survisi kötüdür ve 5 yıllık survi %5 ‘in altındadır(7).

Hastaların %10’ u asemptomatik evrede rastlantısal olarak tespit edilirken %90’ ı ise semptomatik evrede tespit edilmektedir(10). Hastalar halsizlik, kilo kaybı, anoreksia gibi nonspesifik semptomlarla veya primer tümör veya metastaza bağlı semptomlarla tanı konulur(11). Hastaların minör bir kısmı paraneoplastik sendromla presente olur.

Akciğer kanseri patolojik olarak küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Işık mikroskopisi hastaları histopatolojik olarak gruplara ayırır. En sık %40 oranında adenokanser görülürken bunu squamöz hücreli kanser(%25), küçük hücreli akciğer kanseri (%20), large cell karsinomu(%10) izler(12).



METOD: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınarak hasta dosyaları incelendi. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Korucuk Kampüsü Tıbbi Onkoloji Kliniği tarafından Ocak 2017-2018 tarihleri arasında takip edilen ve ilk kez akciğer kanseri tanısı olan tüm hastalar değerlendirmeye alındı. Başka organda malignitesi olup ikinci primer olarak akciğer kanseri tanısı alan, önceden akciğer kanseri olup nüks ile gelen, dış merkezde tanı alan hastalar çalışma dışı sayılmıştır.

Dosyalardan geriye dönük PET/BT, kranial BT ve kranial MR, batin usg, kemik sintigrafileri ve yapılan diğer görüntülemeleri incelenen olgular en son evreleme yöntemi olan TNM 8'e göre değerlendirmeleri yapıldı. Hastaların genel özellikleri kayıt edilerek analiz yapıldı.

İSTATİSTİK: Tüm analizler SPSS versiyon 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak yapılmıştır. Hastaların klinik ve genel özellikleri tanımlayıcı istatistikler kullanılarak analiz edilmiştir. Analize dahil edilecek sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri kullanılarak) incelendi. En az biri normal dağılmayan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. Literatür taraması yapılarak elde edilen referans çalışmalara göre, akciğer kanserinin prognozunu öngörmeye NLR, LMR ve PLR için önceden belirlenmiş optimal eşik değerler (cut-off) kullanılmıştır. Daha sonra çalışmaya dahil edilen tüm akciğer kanserli olguların hemogram parametreleri, çalışma dizaynına uygun şekilde, optimal eşik değerlerine göre dikotomize edilmiştir. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier testi ile gerçekleştirilmiştir. Sağ kalım karşılaştırmaları Log-Rank testi kullanılarak yapılmıştır. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağ kalımı öngörmedeki bağımsız etkenler enter metodu seçilerek Cox proportional hazards regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Tüm istatistik değerlendirmeler iki yönlü (2-sided) yorumlanmış olup sonuçlarının istatistiksel anlamlılığı açısından $p < 0,05$ değeri kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza kliniğimizde Ocak 2017-2018 yılları arasında takip ettiğimiz 251 akciğer kanseri olan hasta [erkek: 225 (%89), kadın: 26(%11)] dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 64 ± 9 olup sigara kullanma öyküsü bulunanları oranı %90 (n: 228) olarak gözlenmiştir. Tanı sırasında olguların %8' i evre-1 (n: 20), %12'si evre-2 (n: 30), %32'si evre-3 (n: 81) ve %47'



si evre-4 (n: 120) olarak saptanmıştır. En sık gözlenen histolojik tip %40 (n: 100) ile adeno karsinom olup bunu %32,4 (n: 80) ile squamoz hücreli karsinom , %15 (n:38) küçük hücreli karsinom izlemiştir. Hastaların tanı anında en sık semptomları %40 ile nefes darlığı, %30 ile kilo kaybı, %25 ile öksürük-balgam olarak saptanmıştır. Tümör yerleşimi olarak %40 (n: 100) ile en sık saptanan lokalizasyon yeri sağ akciğer üst lobtu. Genel klinik özellikleri özetleyen tanımlayıcı istatistikler tablo 1’de özetlenmiştir. EGFR/ALK/ROS1 mutasyonlarının saptanma oranı metastatik hastalarda %24 oranında bulundu.

Tablo 1 Hastaların genel karakteristik özellikleri

	Sıklık(n)	%
Erkek	225	89
Kadın	26	11
Sigara (+)	228	90
Sigara (-)	23	10
Evre-1	20	8
Evre-2	30	12
Evre-3	81	32
Evre-4	120	48
EGFR mutasyonu pozitifliği*	17	14
ALK mutasyonu pozitifliği*	9	7.5
ROS1 mutasyonu pozitifliği*	3	2.5

*Mutasyon/Füzyon değişiklikleri sadece metastatik hastalarda analiz edilmiştir.

Hastalar medyan 26 ay takip edildiler ve sağ kalım dataları buna göre analiz edildi. İki olgunun patoloji raporuna teknik nedenlerden dolayı ulaşılamamıştır. Tüm sağkalım ortanca süresi 15 ay olup en yüksek ortanca sağ kalım 18 ay ile adenokarsinomlu olgularda gözlenirken en düşük 8 ay ile küçük hücreli akciğer kanserinde elde edilmiştir. Evre 1-3 hastalarda 38 hasta opere olmuş ve 28 hastaya adjuvan tedavi verilmiştir. Bu hastaların



takibinde ilk 2 yılda nüks oranımız %10 olarak bulundu. Uygulanan tedavilerde adenokarsinoma tanılı hastalarda en sık pemetreksed-platin bazlı kombinasyon (%70) skuamoz hücreli karsinomada ise taksan-platin bazlı kombinasyon (%65) uygulanmıştır. Metastatik hastalarda 1.seri medyan kemoterapi kür sayısı 4 (1-8), idame olarak pemetreksed/taksan alabilen hasta oranımız ancak %15 olarak saptanmıştır. Anti EGFR ajanlardan en sık kullanılan ajan erlotinib olmakla birlikte vaka sayısındaki düşüklük sebebiyle ek analiz yapılmadı. Metastatik hastaların %60'ı 2.seri, kalanların %40'ı ancak 3.seri tedavi almıştır.

TARTIŞMA

Akciğer kanseri 2. en sık görülen ve en sık kanser ölümüne sebebiyet veren kanser türüdür(13). En sık ilişkili olduğu risk faktörü sigaradır. Birçok ülkede sigara bıraktırma politikası sayesinde mortalite ve morbiditesi azalmaktadır.

2015 Türkiye Kanser İstatistiklerine bakıldığında hastaların %14' ü kadın %86'sı erkektir. Bizim çalışmamızda bu oran %11 kadın, %89 erkek olarak saptanmıştır. Türkiye Kanser istatistikleri verileriyle kliniğimizin verileri uyumlu olarak bulundu.

Hastaların evrelerine baktığımızda çalışmamızda evre 1(%8), evre2-3 (%44), evre4(%48) olarak saptanmıştır. Türkiye kanser istatistikleri verilerine baktığımızda evre1 (%14.8), evre2-3(%27.1), evre 4(%58.1) olarak saptanmıştır. Bizim merkezimizle Türkiye verileri karşılaştırıldığında akciğer kanseri evreleri hemen hemen benzerdir.

Çalışmamızda en sık gözlenen histolojik tip %40 (n: 100) ile Adeno karsinom olup bunu %32,4 (n: 80) ile Squamoz hücreli karsinom , %15(n:38) ile küçük hücreli akciğer kanseri izlemektedir. 2015 Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine bakıldığında histolojik tip olarak hastaların %47' sini adenokarsinom, %38' ini squamöz hücreli karsinom, %16.1' sini küçük hücreli akciğer kanseri oluşturmaktadır. Türkiye verilerine bakıldığında kliniğimizle uyumlu olarak en sık adenokarsinom tespit edilmiştir.

Günümüzde Next Generation Sekanslama sayesinde kişiye özel kanser tedavisi yapılmaktadır. Akciğer kanserindeki su anda en sık kullandığımız moleküler mutasyon analizleri EGFR, ALK ,ROS1' dir. Kafkas ırkında EGFR mutasyon oranı %10 iken , Asya ırkında bu oran %50' lere kadar ulaşmaktadır(15). Çalışmamızda EGFR mutasyon oranı %14' dür. ALK



mutasyon oranı yaklaşık % 5' dir(15); çalışmamızda bu oran %7.5 olarak saptanmıştır . ROS-1 mutasyon oranı %1-2' dir(16-17-18).Bizim çalışmamızda bu oran %2.5'dir. Kliniğimizde mutasyon oranları literatürle benzer olarak saptanmıştır.

SONUÇ

Akciğer kanseri 2. en sık görülen ve en sık kanser ölümüne sebebiyet veren kanser türüdür. En büyük risk faktörü sigaradır. Sigara bıraktırma politikaları ve yeni geliştirilen hedefe yönelik ajanlarla mortalite ve morbiditesi azaltılmaktadır.

REFERANSLAR:

- 1.American Cancer Society. Statistics for 2003. Accessed October 6, 2006, at: http://www.cancer.org/docroot/stt/stt_0_2003.asp
- 2.Centers for Disease Control and Prevention. The health consequences of smoking. A report of the surgeon general. 2004. Accessed October 6, 2006, at: http://www.cdc.gov/tobacco/sgr/sgr_2004/index.htm.
- 3.Bilello KS, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2002;23:1–25.
- 4.Wu AH, Fonham ET, Reynolds P, Greenberg RS, Buffler P, Liff J, et al. Family history of cancer and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol.* 1996;143:535–42.
5. Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Darby SC, et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1440–50.
6. Gilliland FD, Hunt WC, Pardilla M, Key CR. Uranium mining and lung cancer among Navajo men in New Mexico and Arizona, 1969 to 1993. *J Occup Environ Med.* 2000;42:278–83.
- 7.Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*2018;68:7-30. 10.3322/caac.21442
8. SEER Cancer Statistic Review, 1975-2014 [Internet]. National Cancer Institute 2017 [cited January 13, 2018].
9. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol* 2016;893:1-19. 10.1007/978-3-319-24223-1_1
10. Midthun DE, Jett JR. Clinical presentation of lung cancer. In: *Lung Cancer: Principles and Practice.* Philadelphia, Pa.: Lippincott-Raven, 1996:421.
11. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs,



laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003;123(1 suppl):97S–104S.

12. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest.* 1997;111:1710–7.

13. Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61(4):212–36

14. Hirsch FR, Bunn PA, Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol* 2009;10:432-433

15. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703.

16. Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, et al. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. *Oncotarget* 2017;8:53336-53351

17. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-1971

18. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-870.

RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

Evaluation Of The Demographic Characteristics Of Patients Who Had An Ischemic Stroke While Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant

Yeni Nesil Oral Antikoagülan Kullanırken İskemik İnme Geçiren Hastaların Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Yusuf Can¹, Nimet Can Uçaroğlu²

¹Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Sakarya

²Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Sakarya

ORCID

Yusuf Can. <https://orcid.org/0000-0002-0655-2506>

Nimet Can Uçaroğlu. <https://orcid.org/0000-0003-1307-3578>

Geliş Tarihi / Received: 23.03.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 3.04.2020

Sorumlu yazar: Yusuf Can

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Sakarya, Türkiye

Phone: +90 541 2514149

E-mail: dr.ycan@hotmail.com

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate the demographic characteristics of patients who had an ischemic stroke while using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC).

Materials and Methods: Patients who had an ischemic stroke while using NOACs between January 2015 and January 2020 were included in the study. Patients and their relatives were called by phone and their file records were used to obtain their age, gender, comorbidities, NOAC use, routine biochemical and haematological parameters and transthoracic echocardiography information.

Results: The study included 73 patients diagnosed with non-valvular atrial fibrillation (AF) who had a

stroke while using NOACs. Of these patients, 23 (31.5%) were male and 50 (68.5%) were female. The mean age of the patients was 74.6±10 years. The mean CHA₂DS₂-VASc score was 5.6±1.5. Of the patients, 34 (46.6%) had recurrent strokes. All patients had vascular disease. Sixty-seven (91.8%) patients had hypertension. Twenty-one patients who were receiving NOACs were found to be receiving the NOACs at doses not recommended by the current guidelines. The mean age was higher and the CHA₂DS₂-VASc score was lower in patients who did not receive the appropriate dose compared to those who did receive the appropriate dose. The history of ischemic stroke was lower in patients who did not receive the

appropriate dose compared to those who did receive the appropriate dose.

Conclusion: The high CHA₂DS₂-VASc score of patients who had a stroke despite treatment with NOACs, the presence of vascular disease in all of them, the presence of hypertension in the majority and a history of ischemic stroke in almost half of these patients all suggest that NOAC treatment may be insufficient in patients with the high risk factors

ÖZET

Amaç: Biz bu çalışmamızda yeni nesil oral antikoagulan (YOAK) kullanırken iskemik inme geçiren atriyal fibrilasyonlu (AF) hastaların demografik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: 2015 ocak ve 2020 ocak ayları arasında YOAK kullanırken iskemik inme geçiren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar ve yakınları telefonla aranarak ve dosya kayıtları üzerinden hastaların yaş, cinsiyet bilgileri, eşlik eden hastalıklar, YOAK kullanımı, rutin biyokimyasal ve hematolojik parametreler ile transtorasik ekokardiyografi bilgilerine ulaşıldı.

Bulgular: Non-valvüler AF tanılı ve yeni nesil oral antikoagulan kullanırken inme geçiren 73 kişi çalışmaya alındı. Hastaların 23'ü (% 31.5) erkek ve 50'si (% 68.5) kadın bireylerden oluşmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması 74.6±10 yıldı. Ortalama CHA₂DS₂-VASc skoru 5.6±1.5 olarak bulundu. Hastaların 34 (% 46.6) tanesi tekrarlayan inmeydi. Altmış yedi (91.8%) hastanın hipertansiyonu vardı. Hastalardan 21 tanesi uygun dozda YOAK

of vascular disease, hypertension and a history of ischemic stroke. In addition, the reasons why about one third of patients use NOACs at an insufficient dose needs to be investigated. These data should be evaluated by studies conducted with larger numbers of patients.

Keywords: Atrial fibrillation, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, stroke

kullanmıyordu. Hastaların tamamında vasküler hastalık mevcuttu. Uygun dozda kullanmayanların uygun dozda kullananlara göre yaş ortalamasının daha yüksek olup CHA₂DS₂-VASc skorunun daha düşük olduğu gözlemlendi. Uygun dozda kullanmayanlarda uygun dozda kullananlara göre daha az iskemik inme öyküsü vardı

Sonuç: YOAK altında inme geçiren hastaların CHADS₂-VASc skorunun yüksek olması, tamamının vasküler hastalığı olması, büyük çoğunluğunun hipertansiyonu olması ve bu hastaların yaklaşık yarısında iskemik stroke öyküsü olması nedeniyle, YOAK tedavisi risk faktörü yüksek olan, vasküler hastalığı olan, hipertansiyonu ve iskemik stroke öyküsü olan hastalarda yetersiz kalıyor olabilir. Ayrıca artan yaşla birlikte hastaların yaklaşık üçte birinde yetersiz dozda YOAK kullanmakta olup nedenlerinin araştırılması gerekir. Bu verilerin çok sayıda hasta alınan çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon, yeni nesil oral antikoagulan, inme

Introduction

According to the World Health Organization's definition, stroke is a clinical entity characterized by sudden onset of signs and symptoms of focal cerebral function loss without



any reason other than vascular causes.¹ Approximately 87% of stroke patients are of ischemic and 13% are of haemorrhagic origin.² Despite advances in the treatment of acute stroke, stroke-related deaths are still ranked third in many countries.

Atrial fibrillation (AF) is an important health problem due to the increased risk of embolism and stroke. Ischemic stroke is one of the most significant complications of AF and can cause mortality and morbidity.³ The use of CHA₂DS₂-VASc scoring is recommended for predicting the risk of stroke in patients with non-valvular AF.⁴ According to this score, the presence of congestive heart failure (CHF), hypertension (HT), advanced age, diabetes mellitus (DM), female gender, history of stroke and vascular disease are used to determine the risk of stroke.^{3,4,5}

In recent years, the frequency with which non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are used with non-valvular AF has increased. Rivaroxaban, apixaban, edoxaban and dabigatran are all used for this purpose. Rivaroxaban, apixaban and edoxaban are direct factor Xa inhibitors, whereas dabigatran is a direct thrombin inhibitor.⁶ Previous studies have shown that the use of either apixaban 5 mg 2x1 or dabigatran 150 mg 2x1 is superior to warfarin in preventing ischemic stroke and embolism.^{7,8} Edoxaban and rivaroxaban have been found to have similar effects to warfarin in preventing ischemic stroke and embolism.^{9,10} Studies have shown that the incidence of ischemic stroke in patients who receive NOACs is approximately 1-2%.^{7,8,9,10} In this study, we aimed to evaluate the demographic characteristics of patients who had an ischemic stroke while using NOACs.

Material-Methods

Patients who had an ischemic stroke while using NOACs between January 2015 and January 2020 were included in the study. Patients and their relatives were called by phone and their file records were used to obtain their age, gender, comorbidities, NOAC use, routine biochemical and haematological parameters and transthoracic echocardiography information. Moderate-severe rheumatic mitral valve stenosis and mechanical heart valve history were considered valvular AF.¹¹

The CHA₂DS₂-VASc score was used to calculate the risk of ischemic stroke in patients with

non-valvular AF. This scheme is scored by two points each for a history of stroke/transient ischemic attack (TIA) and age >75, and 1 point each for age 65–74, history of hypertension, diabetes, heart failure, vascular disease (myocardial infarction, complex aortic plaque and past revascularization, and peripheral arterial disease (PAD), including angiographic PAD findings, PAD-related amputation) and female gender. Valvular AF and inadequate file records were considered exclusion criteria. Hypertension was defined as previous documentation of a systolic blood pressure of 140 mm Hg and/or a diastolic blood pressure of 90 mm Hg in at least 2 measurements or active use of any antihypertensive agent. Diabetes mellitus was defined as a fasting plasma glucose level over 126 mg/dL, a glucose level over 200 mg/dL, a glycated haemoglobin level over 6.5% in any measurement or the active use of an antidiabetic agent. A history of percutaneous coronary intervention, a history of myocardial infarction and a history of coronary artery bypass graft were all considered to indicate the presence of coronary artery disease. Peripheral artery disease and carotid artery disease were diagnosed with Doppler ultrasonography or peripheral angiography. The study was approved by the Sakarya University Faculty of Medicine Ethics Committee (Ethics Committee number: 71522473/050.01.04/126).

Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS Statistics for Windows, Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean±SD and categorical variables as percentages. The assumption of normality was tested via the Shapiro-Wilk test. Continuous variables between twogroups were evaluated using Student's t-test and categorical variables were evaluated with a chi-square test. For all tests, a p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

The study included 73 patients diagnosed with non-valvular AF who had a stroke while using NOACs. Of these patients, 23 (31.5%) were male and 50 (68.5%) were female. The mean age of the patients was 74.6±10 years. The demographic characteristics of the patients are shown in Table 1. The mean CHA₂DS₂-VASc score was 5.6±1.5. Patient distribution according to the CHA₂DS₂-VASc score is shown in Figure 1. Of the patients, 34 had recurrent strokes. All patients had vascular disease. Of the patients, 42 were receiving rivaroxaban, 18 were



receiving apixaban, 11 were receiving dabigatran and 2 were receiving edoxaban. The rates of NOAC types used in our region and the rates of patients who had a stroke while receiving NOACs were very similar. Twenty-one patients who were receiving NOACs were found to be receiving the NOACs at doses not recommended by the current guidelines. Table 2 shows the demographic characteristics of those who received the appropriate dose of the new generation of oral anticoagulants and those who did not. The mean age was higher and the CHA₂DS₂-VASc score was lower in patients who did not receive the appropriate dose compared to those who did receive the appropriate dose, but there was no statistically significant difference between the two groups. The history of ischemic stroke was lower in patients who did not receive the appropriate dose compared to those who did receive the appropriate dose (29 vs 5, p: 0.013)

Discussion

Atrial fibrillation is the most common type of arrhythmia in clinical practice.¹² Its incidence in the general population is 1–2%. The incidence of this arrhythmia, the prevalence of which increases with age, has increased in recent years. AF is a major risk factor for first stroke in patients who have had no previous stroke, and for recurrent strokes in patients who have suffered a TIA or stroke previously. The rate of AF detected in a 24-hour rhythm follow-up after stroke is 1.2%, whereas this rate rises to 6.2% in a 72-hour rhythm follow-up. This is quite important in terms of treatment modality and prognosis.¹³ The direct contribution of anticoagulant therapy to survival when started after a stroke in patients with AF has been demonstrated. In patients with atrial fibrillation without additional therapy, post-stroke mortality was 45.2%, and this rate dropped to 18.9% in patients who did receive anticoagulant treatment.^{14,15}

The prognosis for AF-related strokes is known to be worse than that of other aetiologies.¹⁶ For this reason, there is a need to start prophylactic treatment before a major stroke or a severe disability develops in patients with AF. There is consensus regarding the application of anticoagulant therapy in patients with cardioembolic stroke unless there is a contraindication.¹⁷

Vitamin K antagonists (VKA) are widely used and provide effective protection in the long-term treatment of thromboembolic diseases and in the prevention of atrial fibrillation induced



stroke.¹⁸ Since warfarin requires constant follow-up during use, it creates difficulties for patients. Difficulty in follow-up was the reason given by more than half the patients who were unable to receive or to continue to receive anticoagulants. Although warfarin is very effective when it is used within therapeutic limits, there is a need to investigate new anticoagulant therapies because of the difficulty of follow-up during use and its excessive interaction between food and medicine.

In valvular AF, VKA drugs are the only option we have. However, to prevent recurrence of stroke in non-valvular AF patients, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, and edoxaban have been recommended based on various evidence levels, in addition to warfarin which is recommended at class 1A level.^{19,6} In non-valvular AF, NOACs are as effective and promising as VKAs. NOACs are at least as effective as VKA in stroke prevention and are considered more reliable than VKAs where there are bleeding complications.^{7,8,9,10}

In our study, patients diagnosed with non-valvular AF who had a stroke while using NOACs were evaluated retrospectively. It was found that the majority of non-valvular AF patients who had a stroke had multiple risk factors for the development of thromboembolic events according to current guidelines, and most patients were found to have a CHA₂DS₂-VASc score of five and above. In our findings, the risk factors associated with AF were age, HT, vascular disease, ischemic stroke and DM.

Of the patients, 21 (28.8%) were observed to use inadequate doses of drugs. Patients receiving an inappropriate dose of NOACs were found to have lower CHA₂DS₂-VASc scores and to be elderly. Although the reasons for patients receiving inadequate doses of drugs are not known, we believe it may be due to the risk of bleeding at an advanced age.

Coronary artery disease was present in 24 (44%) patients and peripheral vascular disease was present in 53 (98%) patients who had a stroke while receiving NOACs. The fact that patients with a history of vascular disease had a greater stroke incidence raised questions about whether NOACs were inadequate for the prevention of stroke in AF patients with a history of vascular disease, or whether a combination with antiaggregant treatment is necessary. We believe that these questions will be answered by further studies on this subject.

The majority of the patients had a history of hypertension. We observed that the CHA₂DS₂-VASc score was higher in patients who had a stroke while using the appropriate dose of NOACs. Similarly, approximately half the patients had a history of ischemic stroke. In addition, the efficacy of combined antiaggregant therapy in patients with a high CHA₂DS₂-VASc score, hypertension and a history of ischemic stroke should be supported by further prospective studies.

Limitations

This is a single-centred retrospective study carried out with a small number of patients. The demographic characteristics of the patients who had an ischemic stroke while receiving apixaban, edoxaban, rivaroxaban and dabigatran were not compared due to the insufficient number of patients.

Conclusion

The high CHA₂DS₂-VASc score of patients who had a stroke despite treatment with NOACs, the presence of vascular disease in all of them, the presence of hypertension in the majority and a history of ischemic stroke in almost half of these patients all suggest that NOAC treatment may be insufficient in patients with the high risk factors of vascular disease, hypertension and a history of ischemic stroke. In addition, the reasons why about one third of patients use NOACs at an insufficient dose needs to be investigated. We believe this study will be useful for physicians in the follow-up of non-valvular AF patients who present with ischemic stroke while using NOACs. These data should be evaluated by studies conducted with larger numbers of patients.

Conflict of interest: All the authors declare no conflict of interest.

Funding: This article is not financially supported by any institution.

Table 1. Demographic characteristics of patients who had an ischemic stroke while using - vitamin K antagonist oral anticoagulants.

Parameter	n, (%)
------------------	---------------

Ages (years) *	74.6±10
Gender (female), n (%)	50, (68.5)
Hypertension, n (%)	67, (91.8)
Diabetes Mellitus, n (%)	24, (32.9)
Coronary Artery Disease, n (%)	34, (46.6)
Heart Failure, n (%)	22, (30.1)
Carotid Artery Disease, n (%)	68, (93.2)
Stroke, n (%)	34, (46.6)
Vascular Disease, n (%)	73, (100)
Chronic Kidney Disease, n (%)	8, (11.0)
CHA2DS2VASc score *	5.6±1.5
Appropriate dose, n (%)	52, (71.2)

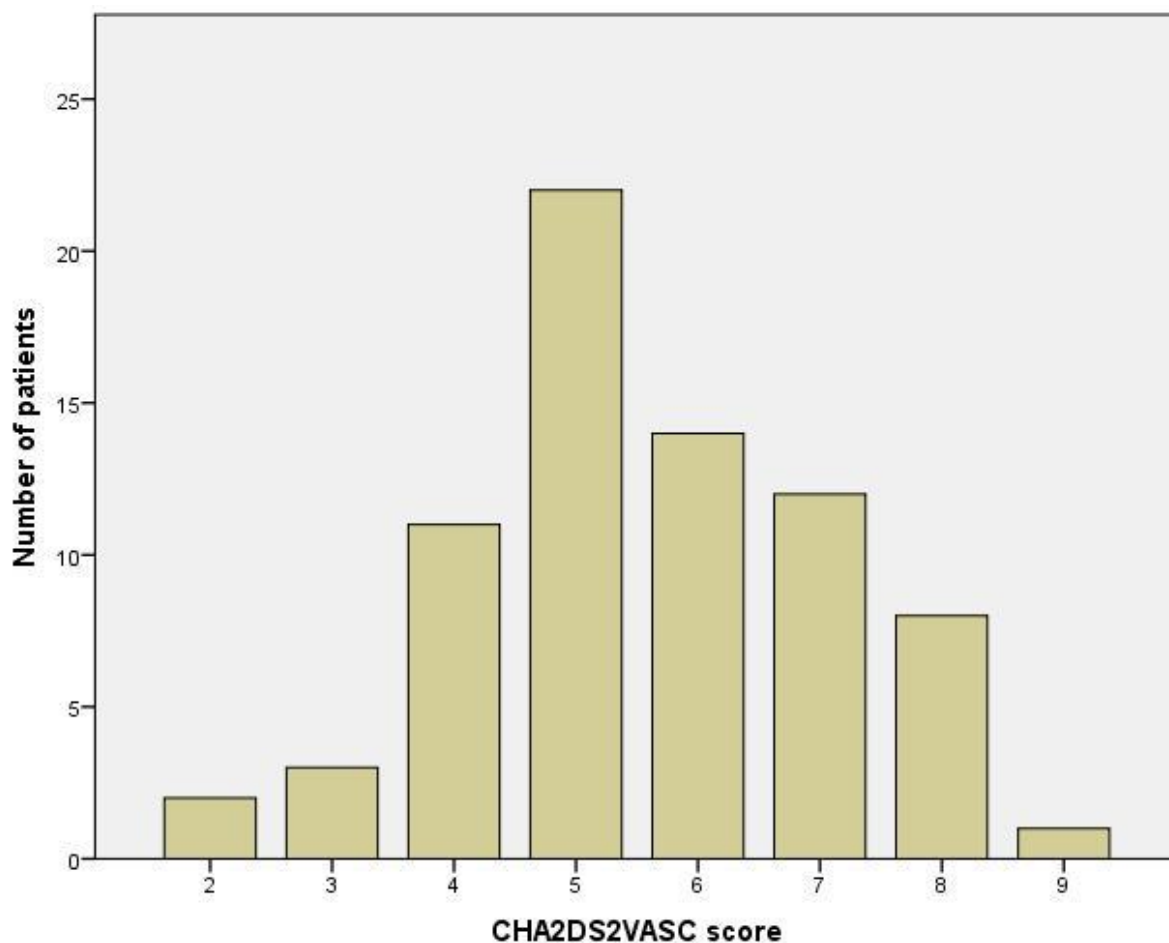
* Mean±SD, CHA2DS2VASc: Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female)

Table 2. Comparison of demographic characteristics between patients with appropriate dose and inappropriate dose.

	Appropriate dose	Inappropriate dose	p
Age, years *	73.2±11.1	78.1±5.3	NS
Gender, female, n	35	15	NS
Hypertension, n	49	18	NS
Diabetes Mellitus, n	18	6	NS
Chronic Kidney Disease, n	8	0	NS
Heart Failure, n	15	7	NS
CHA2DS2VASc *	5.8±1.6	5.6±1.7	NS
Stroke, n	29	5	0.013
Vascular Disease, n	52	21	NS

* Mean±SD, CHA2DS2VASc: Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female), NS: Not significant (p>0.05)

Figure 1. Patient distribution according to the CHA₂DS₂-VASc score is shown.



References

1. Mackay J, Mensah GA, Greenlund K. The atlas of heart disease and stroke: World Health Organization; 2004.
2. Fisher M. Stroke and TIA: Epidemiology, Risk Factors, and the Need for Early Intervention. *Am J Manag Care.* 2008; 14: 204-211.
3. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2016;32:1170-85.
4. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719–47.
5. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-72.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893-2962.

7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, et al. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
8. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, et al. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
11. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz 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: Executive summary. *Eur Heart J*. 2017;38:2137-2149.
12. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, et al. Projections on the number of individual with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-51.
13. Hart RG. What's new in stroke? The top 10 studies of 2006-2008. Part I. *Pol Arch Med Wewn*. 2008;118:650-7.
14. Andersen KK, Olsen TS. Reduced Poststroke Mortality in Patients With Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Anticoagulants Results From a Danish Quality-Control Registry of 22 179 Patients With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007;38:259-263.
15. B ejot Y, Ben Salem D, Osseby GV, Couvreur G, et al. Epidemiology of ischemic stroke from atrial fibrillation in Dijon, France, from 1985 to 2006. *Neurology* 2009;72:346-53.
16. Ulud z D,  nce B. Secondary prevention of cardioembolic strokes (Kardiyoembolik inmelerin ikincil korunması). cf: Kumral E, editor. *Vascular Diseases of the Central Nervous System (Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları)*. Ankara: G neş Medical Publishing (G neş Tıp Kitabevleri); 2011. p. 1055-66.
17. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204-233.
18. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in non valvular atrial fibrillation: a science advisory for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43: 3442-53.
19. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:601S-636S..