

## Yeni Nesil Antikoagülan Kullanan Hastalarda İlaçların Karşılaştırılması

### Comparison Of Drugs in Patients Using New Generation Anticoagulants

Abdülkadir ÇAKMAK<sup>1</sup>, Gökhan KESKİN<sup>2</sup>, Arslan SAY<sup>3\*</sup>, Erdiñç PELİT<sup>4</sup>, Yılmaz ÖZBAY<sup>5</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Yeni nesil antikoagülanların diğerk oral antikoagülan ilaçların kullanım sorunları nedeni ile hızla klinikte daha geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. Tedavi aralıkları daha güvenli olan Dabigatran, Rivaroksaban ve Apiksaban gibi antikoagülanlar klinik uygulama kılavuzlarında kabul görmüş ve tercih edilen ilaçlar olarak yerlerini almışlardır. Bu çalışmada üç yeni nesil antikoagülan ilacın bir grup hasta üzerindeki etkilerini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Retrospektif olarak planlanan çalışmada, atrial fibrilasyon tanılı hastalar (n=522) tedavi için kullanılan ilaçlara göre (Dabigatran, Rivaroksaban ve Apiksaban) üç gruba ayrılmıştır. Her bir gruptaki hastaların yaş, cinsiyet, ilaca başlama zamanı ve kronik hastalık varlığına göre rutin kan değerlerinin retrospektif olarak taranması gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Elde edilen sonuçlara göre Apiksaban kullanan hastalarda HCT, BUN, AST, ALT, MPV, Demir ve Ferritin ortalamalarının Dabigatran ve Rivaroksaban ilaçlarını kullananlara göre daha yüksek olduğu, ancak yine Apiksaban kullananların yaş, Hgb<sup>1</sup> Hgb<sup>2</sup>, Hgb<sup>3</sup>, PLT, CrCl, Gfr ve INR değerlerinin ortalamalarının Dabigatran ve Rivaroksaban kullananlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. İlaçları kullanan kişiler mortalite açısından incelendiğinde en yüksek oranın (%22,5) Apiksaban kullanan hasta grubunda (n=93) olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Akut kanser ve tromboz öyküsü olan hastalarda, tekrarlanmış venöz tromboemboli hastalarında ve kırılabilirliği fazla olan hastalarda Rivaroksaban'ın daha güvenle kullanılabileceği, yine de üç ilacın kesinlikle oral antikoagülanlar yerine tercih edilmeleri gerekliliği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Yeni nesil antikoagülan; Atrial fibrilasyon, Kan değerleri

#### ABSTRACT

**Aim:** New generation anticoagulants rapidly find a wider area of use in the clinic due to the use problems of other oral anticoagulants. Anticoagulants such as Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban with safer treatment intervals have been accepted in clinical practice guidelines and have taken their place as preferred drugs. In this study, we aimed to retrospectively examine the effects of three new-generation anticoagulant drugs on a group of patients.

**Material and Methods:** In this retrospectively planned study, patients diagnosed with atrial fibrillation (n = 522) were divided into three groups according to the drugs used for treatment (Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban). Routine blood values of the patients in each group were retrospectively scanned according to age, gender, time of drug initiation and presence of chronic disease.

**Results:** According to the results obtained, it was found that the mean HCT, BUN, AST, ALT, MPV, Iron, and Ferritin were higher in patients using Apixaban than those using Dabigatran and Rivaroxaban drugs, but the age, average values of Hgb1 Hgb2, Hgb1, PLT, CrCl, Gfr and INR of the patients using Apixaban lower than those using Dabigatran and Rivaroxaban. The

<sup>1</sup> Amasya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ABD. ORCID: 0000-0001-7427-3368, [abdulkadir.cakmak@amasya.edu.tr](mailto:abdulkadir.cakmak@amasya.edu.tr)

<sup>2</sup> Amasya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ABD. ORCID: 0000-0002-1695-5624, [gokhan.keskin@amasya.edu.tr](mailto:gokhan.keskin@amasya.edu.tr)

<sup>3</sup> Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Sağlık hizmetleri MYO ORCID: 0000-0001-5454-3105, [arslan.say@amasya.edu.tr](mailto:arslan.say@amasya.edu.tr)

<sup>4</sup> Amasya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ABD. ORCID: 0000-0003-0668-3511, [erdincpelit1982@gmail.com](mailto:erdincpelit1982@gmail.com)

<sup>5</sup> Amasya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ABD. ORCID: 0000-0002-3643-7170, [yilmaz.ozbay@amasya.edu.tr](mailto:yilmaz.ozbay@amasya.edu.tr)



highest rate (22.5%) was found in the group of patients taking apixaban (n=93) when people taking the drugs were examined in terms of mortality.

**Conclusion:** It has been observed that Rivaroxaban can be used more safely in patients with a history of acute cancer and thrombosis, patients with recurrent venous thromboembolism, and patients with high frailty, three drugs should be preferred instead of oral anticoagulants.

**Keywords:** New generation anticoagulant; Atrial fibrillation; Blood values

## 1. GİRİŞ

Yeni nesil antikoagülan tanımı, varfarin in güvenlik alanı dar kullanım alanı, yavaş ve gecikmiş bir etkisinin bulunması, eliminasyonunun geç buna karşın yarı ömrünün uzun olması, değişken metabolizmasının olması, hastalarda devamlı izlenme gerekliliği ve standardı olmayan pozolojilere ihtiyaç göstermesi, perioperatuvaz hazırlık gerekliliği, teratojenitesi, pek çok gıda ve ilaçla farmakolojik olarak etkileşmesi, varfarinin güvenli tedavi aralığının son derece dar olması kaynaklı uluslararası normalize kanama zamanı oranının (INR) devamlı kontrol edilmesi gerekliliği, bunu sonucunda ilacın dozunun devamlı ayarlanma ihtiyacı doğurması, buna bağlı olarak ta kanama korkusu ile gerçekten kullanması gerekenlerin kullanamaması nedenleri ile son yıllarda çokça kullanılan bir tanımlama olarak önümüze çıktı (Birman-Deych, vd. 2006: 1073). Daha az etkileşimli güvenli tedavi aralıkları geniş ama en az varfarin kadar etkili olan Dabigatran eteksilat (Pradaxa, Boehringer Ingelheim), Rivaroksaban (Xarelto, Bayer HealthCare) ve Apiksaban (Eliquis, Bristol Myers Squibb) gelişen klinik uygulama kılavuzlarında ve günlük tedavi uygulamalarında hızla tercih edilmeye başlanmıştır (Connolly, vd. 2009: 1141; Camm, vd. 2012: 2723). Dabigatran eteksilat, direkt etkili trombin inhibitörü olan yeni nesil oral antikoagülanlardan birisidir. Dabigatran eteksilat emilimden sonra karaciğerde aktif formu olan dabigatrana dönüşür ve sonra trombine yüksek afinite ve özgüllük ile bağlanır (Hauel, vd. 2002: 1760). Bu dönüşümde sitokrom P450 rol oynamaz. Dabigatran nonvalvüler atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik embolinin tedavisinde U.S. Food and Drug Administration (FDA) den onay almışken, Nisan 2014 de 5-10 günlük parenteral antikoagülan alan akut derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) tanılı hastaların tedavisinde DVT ve PE nüksünün önlenmesinde kullanımına da FDA tarafından izin verilmiştir (Boehringer Ingelheim International GmbH [internet]. Erişim tarihi: 12.11.2020).

Rivaroksaban ise Amerika Birleşik Devletleri'nde tedavide ilk kullanım izni alan Faktör Xa inhibitörüdür. Revesibl olarak faktör Xa nın aktif kısmına bağlanarak etkileşir (Kreutz, 2012: 31). Kalça ve diz replasmanı sonrası venöz tromboemboli profilaksisinde, non valvüler atrial fibrilasyon tanılı hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi maksatlı, akut DVT ve PE tedavisinde FDA tarafından kullanım iznine sahiptir ve ülkemizde de bu endikasyonlarla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Apiksaban, bir diğer oral olarak kullanılan Faktör Xa inhibitörüdür. Seçici olarak ve revesibl bir şekilde serbest, pıhtı bağlı faktör Xa ve protrombinaz aktivitesini inhibe eder. Non valvüler atrial fibrilasyon tanılı hastalarda inme ve

sistemik embolizmin önlenmesi kullanımı için FDA tarafından onaylanmıştır. Akut venöz tromboemboli tedavisinde kullanılabilirliği için ise FDA tarafından 21 Ağustos 2014 de izin verilmiştir (Prins, vd. 2013: 7). Apiksaban tedavisi esnasında hastaların monitörize edilmesine ihtiyaç duyulmaz. Tedavi esnasında PT/INR ve aPTT süreleri uzayabilir (Kozek-Langenecke, 2014: 115). Antifaktör Xa aktivitesinin tayini, gerektiğinde kullanım için yararlı olabilir (Di Minno, vd. 2013: 44; Manı, vd. 2013: 196).

Yeni oral antikoagülanların tümü vitamin K antagonistleriyle karşılaştırıldıklarında daha yüksek oranda başarılı bulunmuştur. Aynı zamanda tüm yeni nesil oral antikoagülanlar hemorajik inme ve intrakraniyal kanama riskinde anlamlı bir azalmaya yol açmış, majör kanama riskinde varfarine ile karşılaştırıldıklarında belirgin bir artış oluşturmamışlardır. Her üç ajan ile yapılan çalışmalar inme tanısı olan hasta alt gruplarında tekrarlandığında, ana çalışmalarla paralellik gösteren sonuçlar bulunmuştur. Yeni nesil oral antikoagülan ilaçların etkilerinin hızlı başlaması, gıdalarla etkileşimlerinin olmamaları, hastaların monitörize edilmelerine gerek duyulmaması gibi nedenlerle daha avantajlı ilaçlar olarak tanımlanmaktadır (Cairns, 2013:1169).

Bununla birlikte bu preparatların güvenilirliği hala tartışılabilir. Bu konudaki çalışmalarda devam etmektedir. Her üç ilaç ile yapılan araştırmalar inme tanısı olan hasta alt gruplarında tekrarlandığında, ana çalışmalarla paralellik gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Yeni nesil oral antikoagülan ilaçların etkilerinin hızlı başlaması, gıdalarla etkileşim göstermemeleri, hastaların monitörize edilmelerine gerek duyulmaması nedenleriyle daha avantajlı olarak tanımlanmaktadır (Hauel, vd. 2002: 1762). Bununla beraber etki mekanizmaları nedeni ile yeni oral antikoagülan ilaç kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek kanama olgularında, ilaç etkilerini antagonize etmek maksadıyla kullanılabilecek antidot ilaç yoktur. Kanama vakalarında plazma tedavisi, ortamda faktör eksikliği olmaması ve hasta kanında trombin veya faktör Xa inhibitörü varlığı nedeniyle etki göstermemektedir. Dabigatran kanamalarında kryopresipitat, Apiksaban ve Rivaroksaban kanamalarında ise protrombin konsantrasyonlarının faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak şimdiye kadar faydalı olabileceği gösterilmiş tek acil yaklaşım Dabigatran kanamalarında aktif kömür kullanımı ve devamında hemodiyaliz ile dabigatranın vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Günümüzde yeni nesil oral antikoagülanlar ile ilişkili majör kanamalarda kullanılabilecek bir antidot olmaması kaynaklı, hekimler açısından en önemli nokta hastalarda yeni nesil ajanlar için



pozolojinin uygun olarak yapılmasıdır (Granger, vd. 2011: 988; Singer, vd. 2008:556). Bu sonuç günümüzde hastaların kan tablosunun düzenli takip edilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır.

Yeni nesil antikoagülan ilaçlar son elli yıldır alternatif olarak kullanılan varfarinin yerine kullanılmaya başlanarak tedavide yeni seçenekler ortaya çıkmasını sağlamıştır. Yeni nesil antikoagülanlar için yine de laboratuvar sonuçlarının kontrol edilmesine devam etmesi gerekmektedir. Kanama komplikasyonunun yine de oluşabilecek olması bu ilaçları kusursuz yapmayacaktır. Klinikte yeni laboratuvar sonuçlarının çoğalmasi ile yeni nesil antikoagülanların pozoloji ve yan etkilerinin yönetimi için uygun seçim kriterleri gelişeceğini düşünüyörüz. Çalışmamızda şimdiye kadar sadece doku faktörleri üzerindeki değişimleri araştırılmış olan yeni nesli antikoagülan ilaçların iskemik ve hemorajik inme tanısı alan hastalarda, rutin venöz kan değerlerinin prognoz üzerine etkilerini araştırdık. Bu ilaçların retrospektif olarak bakıldığında kullanılan hastaların kan tablosunda meydana getirdiği değişiklikler konusunda çalışmalar daha önce ülkemizde veya başka ülkelerde yapılmış olsa da ek veri ve yeni sonuçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda geriye dönük olarak bu üç yeni nesil antikoagülan ilacı kullanan hastalarda rutin kan testi sonuçlarını kullanarak kan tablosu değişikliklerini ilaçlar bazında karşılaştırmak ve değişiklikleri gözlemek istedik.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

**2.1. Araştırmanın tipi:** Çalışmamız gözlemsel, analitik, retrospektif kohort bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir.

**2.2. Araştırmanın evreni ve örnekleme:** Araştırmamızın evrenini Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine 01.01.2017-31.12.2019 tarihleri arasında atrial fibrilasyon tanısı ile başvuran ve tedavilerinde Dabigatran, Apiksaban ve Rivaroksaban türevi ilaçlardan herhangi birini kullanan tüm hastalar (n=522) oluşturmuştur.

**2.3. Verilerin toplanması ve veri toplama araçları:** Retrospektif olarak planlanan çalışmada, atrial fibrilasyon tanılı hastalar tedavi için kullanılan ilaçlar olan Dabigatran (n=201), Rivaroksaban (n=201) ve Apiksaban(n=120) a göre üç gruba ayrılmıştır. Her bir gruptaki hastaların yaş, cinsiyet, ilaca başlama zamanı ve kronik hastalık varlığı incelenmiştir. Ayrıca kanda rutin olarak bakılan hematokrit (Hct), trombosit normal değeri (plt), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin (Cr), kreatinin klirensi\_glomerüler filtrasyon hızı (CrCl\_Gfr), Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), International Normalized Ratio (INR) ve hemoglobin (Hgb) değerlerinin retrospektif olarak taranması gerçekleştirilmiştir. Bu taramaya göre değerlerinde değişiklik gösteren hastaların ek tanı alıp

almadıklarına göre sınıflandırmaları yapılmış ve karşılaştırılmıştır.

**2.4. İstatistiksel analiz:** Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 22,0 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın bulgularının değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel ölçütler (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve yüzdelik sayılar) kullanılmış, bunu sıra verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımlar yerine getirildiğinde iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesinde independent sample t test, ikiden fazla bağımsız grup için varyans analizi (hangi grup ortalamasının diğerlerinden farklı olduğunu belirlemek için homojenlik sağlanıyorsa Tukey, sağlanmıyorsa Tamhane's T2 testi), parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde ikiden fazla bağımsız gruplar için Kruskal Wallis testi, iki bağımsız grup için Man Whitney U testi, Ki-Kare testi, değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü ve düzeyini belirlemek için korelasyon analizi ve bağımsız değişkenin bağımlı değişken üzerindeki etkisini ölçebilmek için regresyon analizi gibi analizler uygulanacak ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınacaktır. Tüm sorular için yapılan faktör analizinde Kaiser-Meyer-Olkin değeri (KMO) 0,606 bulunmuştur. Bu değer elde edilen verilerin faktör analizi için uygun olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca Bartlett testinden alınan sonuç  $p < 0,000$  olup, değerlerin anlamlı olduğunu göstermektedir.

**2.5. Araştırmanın etik yönü:** Araştırmamız Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine 01.01.2017-31.12.2019 tarihlerinde atrial fibrilasyon tanısı ile başvuran hastalar üzerinde, çalışma için Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.06.2020 tarih ve 11348 No ile onay alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Araştırma kapsamına alınan hastalar, araştırmanın amacı ve kişisel bilgilerin gizli tutulacağı, araştırmaya katılımın gönüllülük ilkesi doğrultusunda olduğu konularında bilgilendirilmiş ve izinleri alınmıştır. Bu araştırma, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

## 3. BULGULAR

Hastalardan üçer aylık aralarla periyodik kontrolleri esnasında alınan rutin kan örnekleri sonuçlarına göre hastalar değerlendirilmiştir. Kullanılan ilaç ile yaş ve kan değerleri ortalamaları arasında sadece ilaç kullanımına başladıktan dokuz ay sonra alınan Hgb<sup>3</sup> değeri arasında anlamlılık tespit edilmiştir. Apiksaban kullanan hastalarda Hct, BUN, AST, ALT, trombosit hacmi (MPV), Demir ve Ferritin ortalamalarının Dabigatran ve Rivaroksaban kullananlara göre daha yüksek olduğu, ancak yine Apiksaban kullananların yaş, Hgb<sup>1</sup> Hgb<sup>2</sup>, Hgb<sup>3</sup>, PLT, CrCl\_Gfr ve INR değerlerinin ortalamalarının Dabigatran ve Rivaroksaban kullananlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Özellikle



CrCl<sub>Gfr</sub> değerinin Apiksaban kullananlarda (44,0233±35,78853) belirgin bir şekilde Dabigatran ve Rivaroksaban

(141,2929±750,18924) ilaçlarını kullananlardan düşük olduğu görülmektedir (Tablo I).

**Tablo I:** Değişkenlerin gruplara göre frekans dağılım tablosu

		n	%
İlaç Adı	Dabigatran	201	38,5
	Rivaroksaban	201	38,5
	Apiksaban	120	23,0
	<b>Toplam</b>	522	100,0
Cinsiyet	Erkek	205	39,3
	Kadın	317	60,7
	<b>Toplam</b>	522	100,0
HT*	Yok	34	6,5
	Var	488	93,5
	<b>Toplam</b>	522	100,0
DM*	Yok	431	82,6
	Var	91	17,4
	<b>Toplam</b>	522	100,0
SVO_TIA*	Yok	442	84,7
	Var	80	15,3
	<b>Toplam</b>	522	100,0
Vasküler*	Yok	485	92,9
	Var	37	7,1
	<b>Toplam</b>	522	100,0
Ek İlaç Kullanımı	Yok	10	1,9
	Var	512	98,1
	<b>Toplam</b>	522	100,0
TIT*	Yok	317	60,7
	Var	205	39,3
	<b>Toplam</b>	522	100,0
Mortalite	Yok	439	84,1
	Var	83	15,9
	<b>Toplam</b>	522	100,0
Alkol kullanımı	Yok	522	100,0
	Var	0	0,0
	<b>Toplam</b>	522	100,0

**Tablo II:** Değişkenlerin Ortalama Değerlerinin Dağılım Tablosu

	Grup					
	n	Mean	Median	Min	Max	ss
Yaş	522	77,53	79,0	33	96	8,730
Hgb <sup>1</sup>	522	12,774	12,9	6,7	16,7	1,854
Hgb <sup>2</sup>	522	12,483	12,7	3,7	17,4	1,931
Hgb <sup>3</sup>	522	11,920	12,4	0,0	19,4	3,037
HCT	522	40,113	39,7	9,2	471,0	20,146
PLT	522	229,53	212,0	10	751	92,702
MPV	522	10,364	9,8	0,4	321,0	13,763
BUN	522	58,711	43,0	0,9	333,0	45,828
Cr	522	1,443	0,9	0,14	119,8	5,712
CrCl_Gfr	522	90,033	63,8	0,00	8203,0	467,127
AST	522	34,91	22,0	1	831	61,205
ALT	522	25,12	14,0	1	943	67,753
KY_SVEF	522	48,66	51,0	0	68	11,255
INR	522	1,499	1,2	0	7,98	0,916
Demir	522	49,955	45,0	2,0	154,0	23,967
DBK*	522	258,239	234,0	24,0	654,0	98,081
Ferritin	522	108,237	75,8	5,7	1360,7	151,782

\*Demir bağlama kapasitesi (DBK)

Cinsiyet ile yaş hariç tüm kan değeri değişkenleri ortalamaları arasında anlamlılık belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Kadınlarda, kalp yetmezliği- sistolik ejeksiyon fraksiyonu (KY\_SVEF), demir, demir bağlama kapasitesi (DBK), PLT ve Cr ortalamalarının erkeklerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Her üç ilacı kullanan erkeklerde ise Hgb<sup>1-2-3</sup>, Ferritin değerlerinin kadınlardan yüksek olması da çalışmamızın literatürle bağdaştığını göstermektedir (Tablo II).

Kişide hipertansiyon (HT) bulunması durumu ile değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırıldığı tablo 3 ve 4'te AST, ALT, kalp yetmezliği- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (KY SVEF) ve DBK değişkenleri ortalamaları

arasında istatistiksel olarak anlamlılık belirlenmezken, diğer tüm değişkenler arasında anlamlı farklılık ortaya çıkmıştır ( $p<0,05$ ). Hipertansiyonu bulunan hastalarda yaş, Hgb<sup>1-2</sup>, Hct, MPV, Cr, CrCl\_Gfr, ALT, AST, KY\_SVEF, INR ve DBK değer ortalamalarının hipertansiyonu olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Diyabetes mellitusu (DM) bulunan hastalar ile değişkenlerin karşılaştırmasında yaş ve Hgb<sup>3</sup> değişkenleri arasında anlamlı farklılık oluşmazken, diğer değişkenler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). DM'ü olan hasta bireylerde ALT, AST, INR, DBK, Demir ve Ferritin değer ortalamalarının DM'ü olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo IIIa).

**Tablo IIIa:** Değişkenlerin Kan Değerleri ile Karşılaştırması.

Özellikler	Yaş X±SS	Hgb1 X±SS	Hgb2 X±SS	Hgb3 X±SS
<b>İlaç Adı</b>				
D	77,58±8,337	12,848±1,906	12,617±1,909	12,449±2,045
R	77,64±8,311	12,848±1,906	12,557±2,009	12,418±2,038
A	77,24±10,034	12,505±1,665	12,130±1,802	10,373±4,592
f	60,013	99,320	135,298	227,709
p	0,990	1,000	0,982	<b>0,020</b>
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	77,40±8,858	12,564±1,708	12,279±1,816	11,822±2,697
Erkek	77,72±8,547	13,090±2,028	12,800±2,061	12,188±3,302
f	60,361	144,677	137,222	164,321
p	0,051	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>HT</b>				
Yok	73,06±13,817	11,709±1,8528	11,797±2,0953	12,021±2,3819
Var	77,84±8,192	12,842±1,8367	12,530±1,9132	11,962±2,9885
f	114,404	135,453	152,787	159,533
p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>DM</b>				
Yok	77,56±8,905	12,877±1,8501	12,592±1,9049	12,099±2,9194
Var	77,33±7,895	12,262±1,8127	11,961±1,9816	11,327±3,0378
f	57,506	122,929	157,256	107,973
p	0,083	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	0,137
<b>SVO_TIA</b>				
Yok	77,10±8,987	12,704±1,8926	12,438±1,9291	11,914±2,9129
Var	79,89±6,715	13,133±1,6075	12,733±1,9365	12,250±3,1613
f	45,721	100,872	142,988	155,961
p	0,401	<b>0,035</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>Vasküler</b>				
Yok	77,64±8,583	12,784±1,8700	12,521±1,9150	12,017±2,8870
Var	76,11±10,501	12,583±1,6729	11,957±2,1045	11,249±3,7133
f	78,713	68,494	158,235	158,969
p	<b>0,001</b>	0,745	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>Ek İlaç Kullanımı</b>				
Yok	73,40±16,263	11,533±1,8708	12,022±1,7384	11,967±2,5010
Var	77,61±8,527	12,792±1,8508	12,491±1,9351	11,966±2,9612
f	186,278	172,633	189,439	179,030
p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>TIT</b>				
Yok	76,50±9,484	12,775±1,8010	12,661±1,8613	12,204±2,8971
Var	79,11±7,154	12,762±1,9434	12,210±2,0084	11,600±3,0043
f	68,965	167,785	142,031	154,551
p	<b>0,009</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>Mortalite</b>				
Yok	77,07±8,851	12,877±1,7543	12,531±1,9128	12,128±2,9084
Var	79,96±7,656	12,210±2,2526	12,233±2,0194	11,110±3,0481
f	59,563	142,211	134,740	172,924
p	0,059	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>

Her üç yeni nesil antikoagülan kullanan hastalarda DM olma durumu ile değişkenlerin karşılaştırmasında yaş ve Hgb<sup>3</sup> değişkenleri arasında anlamlı farklılık oluşmazken, diğer değişkenler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). DM'ü olan bireylerde ALT, AST, INR, DBK, Demir ve Ferritin değer ortalamalarının DM'ü olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Hastalarda serebravasküler olay-transiyent iskemik atak (SVO\_TIA) varlığı ile değişkenlerin ortalamaları arasında yaş ve KY\_SVEF arasında anlamlı farklılık olmazken, diğer

değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (p<0,05). SVO\_TIA olanlarda yaş, Hgb<sup>1-2-3</sup>, Hct, PLT, CrCl Gfr, AST, ALT, INR ve Ferritin değer ortalamalarının SVO\_TIA olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Vasküler değişkeni ile diğer değişkenlerden alınan değerlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında, Hgb<sup>1</sup>, MPV, BUN, Cr, ALT, KY\_SVEF değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı farklılık oluşmazken, diğer değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Her üç ilacı kullanan bireylerde Vasküler periferik arter/ven





hastalığı varlığı (Vasküler) olan hastalarda (256,40±108,406) PLT değer ortalamasının vaskülaritesi olmayanlara (227,20±91,093) göre oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo IIIb).

Yeni nesil antikoagülan kullanan hastaların ek ilaç kullanım durumları ile KY\_SVEF, INR, Demir ve DBK

değişkenleri arasında anlamlı farklılık oluşmazken diğer değişkenler arasında anlamlı farklılık meydana geldiği belirlenmiştir (p<0,05). Ek ilaç kullananlarda yaş, Hgb<sup>1</sup>-Hgb<sup>2</sup>, Hct, PLT, MPV, Cr, CrCl\_Gfr, KY\_SVEF, INR, DBK ve Ferritin değer ortalamalarının ek ilaç kullanmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

**Tablo IIIb:** Değişkenlerin Kan Değerleri ile Karşılaştırması.

Özellikler	Hct X±SS	PLT X±SS	MPV X±SS	BUN X±SS	Cr X±SS
<b>İlaç Adı</b>					
D	39,639±7,177	233,77±89,781	9,838±2,034	54,785±37,314	1,049±0,608
R	39,734±6,892	233,77±89,781	9,838±2,034	54,984±37,162	1,904±9,145
A	41,506±40,437	215,33±101,323	12,126±28,486	71,532±65,717	1,331±1,037
f	272,569	301,654	106,430	388,470	227,666
p	0,998	1,000	0,979	0,999	0,992
<b>Cinsiyet</b>					
Kadın	38,701±5,404	238,85±87,695	9,841±1,356	56,916±45,686	1,572±7,322
Erkek	42,266±31,439	214,17±97,900	11,179±21,960	61,771±46,111	1,249±0,700
f	300,782	360,349	128,919	407,491	271,714
p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>HT</b>					
Yok	38,982±7,3850	230,67±102,013	9,363±1,167	58,876±43,053	0,9776±0,47618
Var	40,175±20,7690	229,07±91,966	10,434±14,245	58,817±46,096	1,4774±5,91241
f	252,304	324,733	136,771	418,342	238,311
p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>DM</b>					
Yok	40,566±22,0351	232,14±91,056	10,474±15,1547	56,133±41,2342	1,4685±6,27984
Var	37,872±5,3911	214,94±98,567	9,850±1,2741	71,661±62,2303	1,3363±0,97358
f	250,522	340,816	99,642	379,347	264,197
p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,009</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>SVO_TIA</b>					
Yok	39,007±6,2273	226,06±89,481	10,439±14,9433	58,879±46,9467	1,5167±6,21462
Var	46,108±49,1688	246,24±106,798	9,966±2,8789	58,500±39,6910	1,0548±0,66158
f	257,866	305,841	109,136	340,600	238,394
p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>Vasküler</b>					
Yok	40,235±20,8267	227,20±91,093	10,396±14,2387	59,725±46,8001	1,4838±5,92457
Var	38,223±6,3195	256,40±108,406	9,947±4,0850	46,291±27,6779	0,9166±0,37197
f	289,709	335,196	74,979	276,085	158,680
p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,291	0,055	0,147
<b>Ek İlaç Kullanımı</b>					
Yok	38,722±6,8277	222,11±102,998	9,367±1,1885	66,133±45,6636	1,0511±0,58586
Var	40,124±20,3419	229,29±92,443	10,384±13,9100	58,692±45,9080	1,4526±5,77345
f	231,658	300,252	126,697	282,512	190,104
p	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,031</b>	<b>0,004</b>
<b>TIT</b>					
Yok	40,755±24,9714	228,65±84,391	10,776±17,6789	50,672±36,4774	1,3682±6,71631
Var	39,092±8,6546	229,96±104,016	9,736±1,4458	71,342±55,1802	1,5647±3,72781
f	273,692	327,350	107,311	367,917	217,452
p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
<b>Mortalite</b>					
Yok	40,592±21,6792	230,82±86,776	10,464±15,0266	51,552±34,4058	1,3770±6,21571
Var	37,504±8,4433	220,45±118,578	9,851±1,6567	97,092±72,5189	1,8069±1,33498
f	284,725	311,862	92,103	413,929	305,859
p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,033</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>

İdrarda eritrosit görülme oranına bakılmak için yapılan Tam İdrar Tahlili (TIT) değişkeni ile diğer tüm değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlılık olduğu belirlenmiştir

(p<0,05). TIT varlığında yaş, PLT, BUN, Cr, CrCl\_Gfr, AST, ALT, INR, DBK ve Ferritin değer ortalamalarının TIT olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir.



Mortalite ile yaş, CrCl\_Gfr ve KY\_SVEF değişkenleri arasında anlamlı farklılık ortaya çıkmazken diğer tüm değişkenlerle arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir ( $p<0,05$ ). Mortalite varlığında yaş, BUN, Cr,

CrI\_Gfr, ALT, AST, INR, DBK ve Ferritin değer ortalamalarının mortalite olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

**Tablo IV:** Değişkenlerin Kan Değerleri ile Karşılaştırması

Özellikler	CrCl_Gfr $\bar{X}\pm SS$	AST $\bar{X}\pm SS$	ALT $\bar{X}\pm SS$	KY_SVEF $\bar{X}\pm SS$	INR $\bar{X}\pm SS$	Demir $\bar{X}\pm SS$	DBK $\bar{X}\pm SS$	Ferritin $\bar{X}\pm SS$
<b>İlaç Adı</b>	66,2430±20,1	32,12±45,	24,25±71,	49,11±10,	1,5198±0,95	49,4194±24,2	258,4252±105	106,7539±157
D	6590	504	362	974	416	4581	,90792	,65796
R	141,2929±750	32,12±45,	25,42±73,	48,85±11,	1,5198±0,95	50,0971±24,5	260,8157±88,	110,4539±159
A	,18924	504	152	486	416	0367	51586	,73943
f	44,0233±35,7	44,25±96,	26,05±50,	47,57±11,	1,4310±0,78	50,6158±22,7	253,6124±100	107,0085±127
	8853	575	426	352	075	3409	,32704	,23960
p	505,776	131,846	123,202	38,379	183,515	248,472	335,864	488,845
	0,395	0,825	0,777	0,631	1,000	0,146	0,190	0,888
<b>Cinsiyet</b>	57,3483±31,5	26,40±20,	17,42±18,	50,56±10,	1,4000±0,64	50,0188±23,5	267,6070±100	104,0277±155
Kadın	6277	238	670	335	803	7450	,08879	,98475
Erkek	140,5760±742	48,06±92,	37,02±104	45,72±11,	1,6530±1,20	49,8572±24,6	243,7537±93,	114,7463±145
f	,64140	987	,638	991	613	1999	29396	,18041
p	395,762	100,630	107,108	50,008	223,285	170,575	206,789	402,812
	<b>0,000</b>	<b>0,021</b>	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,005</b>	<b>0,000</b>
<b>HT</b>	52,5782±36,9	23,71±14,	16,24±8,5	47,47±10,	1,2191±0,23	52,7732±30,3	253,9788±125	124,0412±150
Yok	1405	636	21	136	626	4292	,24889	,61336
Var	92,6431±482,	35,69±63,	25,74±70,	48,74±11,	1,5189±0,94	49,7590±23,4	258,5361±96,	107,1360±151
f	95477	117	001	334	264	8507	05862	,95567
p	299,293	71,169	58,882	23,766	156,965	167,854	168,593	356,115
	<b>0,016</b>	0,572	0,777	0,305	<b>0,032</b>	<b>0,001</b>	0,249	<b>0,000</b>
<b>DM</b>	98,4495±513,	34,51±64,	21,23±36,	48,84±11,	1,4753±0,92	49,4349±24,6	256,3875±97,	106,6883±153
Yok	57800	075	235	027	362	2383	45030	,44078
Var	50,1735±32,2	36,80±45,	43,54±141	47,78±12,	1,6132±0,87	52,4201±20,5	267,0099±101	115,5727±144
f	3758	450	,014	305	675	1639	,10586	,25568
p	370,063	126,678	130,564	45,580	238,147	156,776	217,671	429,079
	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>
<b>SVO_TIA*</b>	77,6345±328,	32,98±57,	24,69±70,	49,02±10,	1,4625±0,76	50,0124±23,9	260,3743±100	103,0829±137
Yok	62069	653	876	964	190	7665	,12904	,41693
Var	158,5380±911	45,54±77,	27,49±47,	46,64±12,	1,7031±1,49	49,6403±24,0	246,4435±85,	136,7144±213
f	,38232	560	170	627	902	6331	49782	,42745
p	332,684	118,608	110,469	32,126	193,156	174,434	190,885	425,968
	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,057	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,034</b>	<b>0,000</b>
<b>Vasküler*</b>	92,1602±484,	35,10±62,	25,81±70,	48,89±11,	1,4914±0,89	50,1987±24,1	256,8719±97,	111,4920±156
Yok	51583	579	148	085	726	0324	61289	,34717
Var	62,1570±30,6	32,35±39,	16,05±13,	45,54±13,	1,6035±1,14	46,7657±22,1	276,1635±103	65,5724±52,4
f	4346	449	644	059	654	6300	,75390	8236
p	353,773	95,779	61,582	19,789	213,215	165,095	199,424	391,756
	<b>0,000</b>	<b>0,045</b>	0,695	0,535	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	<b>0,012</b>	<b>0,000</b>
<b>Ek İlaç Kullanımı</b>	63,4060±39,1	41,10±45,	113,40±29	42,00±13,	1,4510±0,86	41,1000±10,3	181,2000±83,	81,9100±49,4
Yok	3804	369	1,630	784	963	2204	59000	2791
Var	90,5536±471,	34,79±61,	23,39±55,	48,79±11,	1,5003±0,91	50,1283±24,1	259,7440±97,	108,7513±153
f	63255	501	017	177	797	2936	80987	,07481
p	288,973	112,661	101,332	28,477	117,941	36,376	35,004	324,970
	<b>0,042</b>	<b>0,003</b>	<b>0,005</b>	0,127	0,683	1,000	1,000	<b>0,006</b>





TIT*	Yok	Var	f	p	Mortalite	Yok	Var	f	p	
	71,0899±220,46755	26,28±26,106	119,3268±693,23521	374,084	0,000	81,2133±329,36193	27,53±30,411	136,6851±896,86270	318,348	0,002
	19,03±30,631	48,24±90,649	126,866	0,000	18,25±27,485	73,93±130,495	187,210	0,000	0,143	
	49,41±10,953	34,53±100,616	115,673	0,008	49,18±11,084	61,44±153,439	207,430	0,000	0,000	
	1,4044±0,66132	47,49±11,636	39,823	0,001	1,4356±0,75053	45,86±11,799	27,904	0,000	0,000	
	51,0591±25,89837	1,6461±1,19633	179,205	0,005	51,8324±24,30501	1,8367±1,47945	229,092	0,000	0,000	
	253,9755±96,00622	48,2485±20,57306	155,387	0,037	256,1325±96,43738	40,0271±19,38270	229,818	0,000	0,000	
	100,3617±143,87299	264,8325±101,08983	189,999	0,000	107,7724±152,33197	269,3827±106,28345	233,665	0,000	0,000	
	120,4152±162,87354	396,947	0,000		110,6953±149,72967	441,056				

\* Hipertansiyon (HT), Diabetes Mellitus (DM), Serebravasküler olay-transiyent iskemik atak (SVO\_TIA), Tam İdrar Tahlili (TİT), vasküler periferik arter/ven hastalığı varlığı (Vasküler)

Diğer bir karşılaştırma ise Dabigatran, Rivaroksaban ve Apiksaban kullananlar ile bazı değişkenlerin var olup olmamasına göre yapılmıştır. Tablo V'in verilerine bakıldığında, ilaç kullanım çeşidine göre, hastaların cinsiyet,

HT, DM, SVO\_TIA, Vasküler, ek ilaç kullanımı, TIT ve mortalite değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşmadığı görülmektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo V:** Dabigatran, Rivaroksaban ve Apiksaban kullananların değişkenler karşısındaki istatistikleri.

		Grup								Ki kare	
		Dabigatran		Rivaroksaban		Apiksaban		TOPLAM		Ki kare	p
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Cinsiyet	Erkek	83	41,3	81	40,3	41	34,2	205	39,3	1,745	0,418
	Kadın	118	58,7	120	59,7	79	65,8	317	60,7		
	Toplam	201	100,0	201	100,0	120	100,0	522	100,0		
HT	Yok	14	7,0	13	6,5	7	5,8	34	6,5	0,159	0,923
	Var	187	93,0	188	93,5	113	94,2	488	93,5		
	Toplam	201	100,0	201	100,0	120	100,0	522	100,0		
DM	Yok	170	84,6	170	84,6	91	75,8	431	82,6	4,909	0,086
	Var	31	15,4	31	15,4	29	24,2	91	17,4		
	Toplam	201	100,0	201	100,0	120	100,0	522	100,0		
SVO_TIA	Yok	171	85,1	169	84,1	102	85,0	442	84,7	0,089	0,956
	Var	30	14,9	32	15,9	18	15,0	80	15,3		
	Toplam	201	100,0	201	100,0	120	100,0	522	100,0		
Vasküler	Yok	190	94,5	188	93,5	107	89,2	485	92,9	3,470	0,176
	Var	11	5,5	13	6,5	13	10,8	37	7,1		
	Toplam	201	100,0	201	100,0	120	100,0	522	100,0		
Ek ilaç kullanımı	Yok	5	2,5	4	2,0	1	0,8	10	1,9	1,104	0,576
	Var	196	97,5	197	98,0	119	99,2	512	98,1		
	Toplam	201	100,0	201	100,0	120	100,0	522	100,0		
TIT	Yok	127	63,2	118	58,7	72	60,0	317	60,7	0,879	0,644
	Var	74	36,8	83	41,3	48	40,0	205	39,3		
	Toplam	201	100,0	201	100,0	120	100,0	522	100,0		
Mortalite	Yok	172	85,6	174	86,6	93	77,5	439	84,1	5,150	0,076
	Var	29	14,4	27	13,4	27	22,5	83	15,9		
	Toplam	201	100,0	201	100,0	120	100,0	522	100,0		

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bauersachs ve Arkadaşlarının 2010 yılında gerçekleştirdikleri araştırmada, kanser tanılı hastalarda, tekrarlanmış venöz tromboembolizm (VTE) öyküsü olan hastalarda ve kırılabilirliği fazla olan hastalarda (ileri yaşlılar, orta ya da ağır renal bozukluğu olan hastalar veya düşük beden kitle indeksi olan kişiler) Rivaroksabanın etkinliği ve güvenilirliği standart tedavi ile benzer bulunmuştur (Hauel, vd. 2002: 1762). Rivaroksabanın uzun süreli etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada 6-12 aylık tedavi sonrası tekrarı önleyici 6-12 aylık Rivaroksaban tedavisinin plasebo ile etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmış ve Rivaroksaban grubunda %1,3 hastalığın tekrarı saptanırken plasebo grubunda %7,1 hastalığın tekrarı saptanmıştır<sup>5</sup>. Ayrıca majör kanama vakaları açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışma sonucunda Rivaroksabanın 6 aylık ek tedavi ile VTE tekrarı kabul edilebilir bir miktardaki kanama oranı ile önleyebildiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda Rivaroksaban kullanan hasta grubunda elde ettiğimiz sonuçlar ile uyumluluk göstermektedir.

Yukarıda anlatılan yeni nesil antikoagülanın özellikle Dabigatranın değişik miktarlarda böbrek yoluyla itirahı bulunmaktadır. Bu nedenle hastaların böbrek fonksiyonları bu ilaçlar kullanırken düzenli olarak kontrol edilmesi gerekmektedir (Cairns, 2013:1169). Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda ve protez kalp kapağı olan hastalarda yeni nesil antikoagülanların kullanımı tavsiye edilmemekte, kreatinin klirensi 30-49 mL/dk arasında olanlarda ise ilacın dozunun ayarlanarak kullanılması tavsiye edilmektedir (Granger, vd. 2011: 989; Singer, vd. 2008:556).

Bununla beraber hastalarda varfarinin etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen suboptimal ve düşük kullanım oranı ve yaygın istenmeyen etkileri AF hastalarında inme profilaksisine dayalı yeni nesil oral antikoagülanların kullanılmasını zorunlu kılmıştır. Bu şekilde Dabigatran kullanımında iskemik olaylarda anlamlı bir farklılık gözlenmemişken (Houston, vd. 2009: 1144; Connolly, vd. 2010: 1876; Hohnloser, vd. 2012: 673), Apiksaban kullananlar üzerine Connolly ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada inme ve sistemik emboli oluşumu Apiksaban grubunda %1,6/yıl, aspirin grubunda %3,7/yıl olarak saptanmıştır (Connolly, vd. 2011: 366). Apiksabanın bu üstünlüğü daha önce geçirilmiş inme veya transient iskemik atak açısından alt grup analizleri yapıldığında da değişiklik göstermemiştir (Hankey, 2012: 23). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde Apiksaban kullanımı sonucu geçirilmiş inme veya transient iskemik atak açısından bir fark oluşturmadığı gözlemlenmiştir (Tablo V). Rivaroksaban kullanan hastalarda ise inme ve sistemik emboli açısından Rivaroksabanın (%1,7/yıl) varfarinden (%2,2/yıl) daha aşağı olduğu belirtilmiş, ancak farklılık yaratmadığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızın transient iskemik atak açısından sonuçlarına baktığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşmadığı görülmektedir ( $p>0.05$ ). Apiksabanı sistemik emboli açısından çalışmamızla karşılaştırdığımızda ise Apiksaban'ın (%10,8) diğer ilaçlar Rivaroksaban (%6,5)

ve Dabigatran'a (%5,5) göre daha yüksek bir farklılık gösterdiği görülmüştür.

Yeni nesil oral antikoagülan kullanan hastalar akut inme bulgularıyla hekime geldiğinde eğer Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT) (Dabigatran için) veya Protrombin Zamanı (PT) (Rivaroksaban için) uzamışsa trombolitik tedavi uygulanmaması tavsiye edilmektedir, ancak bu testlerin normal olması durumunda bir öneride bulunulmamaktadır (Force, vd. 2012: 1397). Bu ilaçların her ne kadar antikoagülan etkileri plazma konsantrasyonları ile doğrudan bağlantılı olmaları ve farmakokinetikleri ile ilişkili antikoagülan etkileri ilacın alımından 12-24 saat sonra sona ermesine rağmen (Dempfle-Hennerici, 2011: 34) akut inme vakalarında, kanama zamanı testleri baz alınarak normal değerler bulunduğu bu üç yeni nesil antikoagülan ilaç ile trombolitik kullanımının araştırılması gerekmektedir. Ayrıca fibrinolitik tedavi Dabigatran, Rivaroksaban veya Apiksaban kullanan hastalarda antikoagülanlar terapötik plazma seviyesinde bulunması uygulanmama durumunu da ortaya çıkarmaktadır (Dempfle-Hennerici, 2011: 35).

Yeni nesil antikoagülan ilaçların etkilerinin hızla ortaya çıkması, gıdalarla belirgin bir etkileşime girmemeleri, monitörizasyon gerektirmemeleri nedeniyle birçok hastanın ve doktorun bu ilaçlarla ilgili tedavilerin birine geçmek istemesine sebep olabilmektedir (Baş, vd. 2013: 21). Benzer şekilde düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinden yeni nesil oral antikoagülanlara geçiş sırasında bir sonraki heparin dozundan 2 saat önce yeni nesil oral antikoagülan başlanması ve heparin tedavisinin hemen sonlandırılması yeterli olmaktadır. Tersine durumda ise, yeni nesil oral antikoagülan alımını takiben 12/24 saat sonra ilk heparin enjeksiyonu yapılması ve oral antikoagülan alımının sonlandırılması çok ciddi bir kullanım kolaylığını ortaya çıkarmaktadır. Yeni oral antikoagülan kullanımı esnasında herhangi bir koagülasyon parametresinin monitörizasyonu ve buna göre pozoloji oluşturulmasının gerekmemesi büyük avantaj olmakla birlikte bu ilaçlara özgü antidotunun olmaması, bu nedenle kanama gelişmesi durumunda büyük oranda sadece destek tedavisi uygulanabilmesi ise ilacın nadir kullanım zorlukları arasında yer almaktadır (Force, vd. 2012: 1402).

Sonuç olarak Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association-AHA) kılavuzlarında Dabigatran, Rivaroksaban ve Apiksaban atrial fibrilasyonda tromboemboli riskini önleme açısından tercih edilmesi gereken ajanlar olarak belirtilmiştir (Wann, vd. 2011: 237; Furie, vd. 2012: 3448).

Bu çalışmalar ışığında yeni nesil oral antikoagülanların, özellikle varfarin kullanamayacak kişilerde veya INR testlerinde dalgalanmalar gösteren hastalarda kullanımı yaygınlaşmakta dolayısıyla daha çok tercih edilmektedir. Artan intrakraniyal kanama potansiyeli olan hastalarda yeni nesil oral antikoagülanlar daha güvenli ilaçlar olarak görülürken, gastrointestinal kanama riski yüksek ve böbrek fonksiyon bozukluğu gösteren hastalarda varfarin hala tercih edilmektedir. Bir diğer handicap ise, bizim incelediğimiz hasta grubunda olduğu gibi AF dışında bir antikoagülasyon



durumu mevcudiyetinde yeni nesil antikoagülanların kullanımını hala kontraendikedir.

Günümüzde atrial fibrilasyon sonucu gelişmiş tromboembolinin ve majör ortopedik cerrahiler sonrası gelişebilen venöz tromboembolilerin engellenmesinde yeni nesil oral antikoagülanlar tedavide yerlerini almış ve yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Bu alternatif ilaçların sabit dozda kullanım kolaylığı ve laboratuvar izlemi gerektirmemesi gibi özellikleri hasta uyumunu artıran avantajlar olarak öne çıkmaktadır. Bununla beraber bu ilaçları kullanan hastalarda kanama komplikasyonlarının önceden bilinmemesi, kanama ve acil cerrahi esnasında kullanılmak için antidotlarının olmaması ve yüksek maliyetleri gibi problemleri için hala çözüm bulunabilmiş değildir. Bu nedenle klinikte antikoagülan seçimi yapılırken endikasyon, eşlik eden morbiditeler, ilaç etkileşimleri ve sosyal faktörler daima göz önünde bulundurularak seçim yapılması zorunluğudur. Sonuç olarak yeni nesil oral antikoagülanlar, antikoagülasyon tedavisinde seçenekleri artıran ilaçlar olarak tedavi planlarında yerini almıştır. Yeni nesil oral antikoagülanların kanama komplikasyonlarının belirlenmesi için, faz 4 çalışmalarının sonuçların desteklenmesi, antidotlarının bulunması kullanım alanı ve sıklığını artırıcı nedenler olarak ortaya çıkacaktır.

**Çıkar çatışması beyanı:** Yazar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

**Finansman:** Yazar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmiştir.

**Yazarların Katkıları:** Fikir/Kavram: G.K., A.S.; Tasarım: G.K., A.S., A.Ç., Y.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme: G.K., A.S., A.Ç., E.P.; Analiz ve/veya Yorum: G.K., A.S., A.Ç.; Literatür Taraması: G.K., A.S., A.Ç., E.P.; Makale Yazımı: G.K., A.S., A.Ç.; Eleştirel İnceleme: Y.Ö.

## 5. KAYNAKÇA

1. Birman-Deych, E., Radford, M. J., Nilasena, D. S., & Gage, B. F. (2006). Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke*, 37(4), 1070-1074.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A. ve ark. (2009). "Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation." *New England Journal of Medicine*, 361(12), 1139-151.
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Bax JJ ve ark. (2012). 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. *European heart journal*, (33-21), 2719-747.

4. Huel, N. H., Nar, H., Priepke, H., Ries, U., Stassen, J. M., & Wiene, W. (2002). Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 45(9), 1757-1766.

5. ©2010-2021 Boehringer Ingelheim International GmbH [internet]. Erişim tarihi: 12.11.2020. /http://www.boehringeringelheim.com/news/news\_releases/press\_releases/2014/08april\_2014\_dabigatranetexilate.html.

6. Kreuz, R. (2012). Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundamental & clinical pharmacology*, 26(1), 27-32.

7. Prins, M. H., Lensing, A. W., Bauersachs, R., van Bellen, B., Bounameaux, H., Brighton, T. A., ... & Wells, P. S. (2013). Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis journal*, 11(1), 1-10.

8. Kozek-Langenecker, S. A. (2014, April). Perioperative management issues of direct oral anticoagulants. In *Seminars in hematology* (Vol. 51, No. 2, pp. 112-120). WB Saunders.

9. Di Minno, A., Spadarella, G., Prisco, D., Franchini, M., Lupoli, R., & Di Minno, M. N. D. (2013, October). Clinical judgment when using coagulation tests during direct oral anticoagulant treatment: a concise review. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 39, No. 07, pp. 840-846). Thieme Medical Publishers.

10. Mani, H., Kasper, A., & Lindhoff-Last, E. (2013). Measuring the anticoagulant effects of target specific oral anticoagulants—reasons, methods and current limitations. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 36(2), 187-194.

11. Cairns, J. A. (2013). Which oral anticoagulant for which atrial fibrillation patient: recent clinical trials and evidence-based choices. *Canadian Journal of Cardiology*, 29(10), 1165-1172.

12. Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., ... & Wallentin, L. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(11), 981-992.

13. Singer, D. E., Albers, G. W., Dalen, J. E., Fang, M. C., Go, A. S., Halperin, J. L., ... & Manning, W. J. (2008). Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 133(6), 546S-592S.

14. Houston DS, Zarychanski R, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Fihn SD ve ark. (2012). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, (361-12), 1139-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561

15. Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Reilly, P. A., & Wallentin, L. (2010). Newly identified events in the RE-LY trial. *New England Journal of Medicine*, 363(19), 1875-1876. DOI: 10.1056/NEJMc1007378



16. Hohnloser, S. H., Oldgren, J., Yang, S., Wallentin, L., Ezekowitz, M., Reilly, P., ... & Connolly, S. J. (2012). Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*, 125(5), 669-676. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970
17. Hankey, G. J. (2012). Anticoagulant therapy for patients with ischaemic stroke. *Nature Reviews Neurology*, 8(6), 319-328. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.77
18. Connolly, S. J., Eikelboom, J., Joyner, C., Diener, H. C., Hart, R., Golitsyn, S., ... & Yusuf, S. (2011). Apixaban in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 364(9), 806-817. DOI: 10.1056/NEJMoal007432
19. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., ... & Zupan, I. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 31(19), 2369-2429. DOI: 10.1093/europace/eus30520.
20. Dempfle, C. E., & Hennerici, M. G. (2011). Fibrinolytic treatment of acute ischemic stroke for patients on new oral anticoagulant drugs. *Cerebrovascular Diseases*, 32(6), 616. DOI: 10.1159/000334579
21. Baş, D. F., Topçuođlu, M. A., & Arsava, E. M. (2013). Yeni antikoagulanlar perspektifinde atriyal fibrilasyon ve inme. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases* (19-2), 35-45. DOI: 10.5505/tbdhd.2013.33042
22. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NM ve ark. (2011). ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, (57-2), 223-42. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.010
23. Furie, K. L., Goldstein, L. B., Albers, G. W., Khatri, P., Neyens, R., Turakhia, M. P., ... & Wood, K. A. (2012). Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 43(12), 3442-3453. DOI: 10.1161/STR.0b013e318266722a