

Oral Antikoagülan Kullanan Hastaların Acil Servis Başvurularının İncelenmesi

Analysis of Emergency Service Admissions in Patients Who Were Using Oral Anticoagulants

Utku Murat KALAFAT[®], Serkan DOĞAN[®]

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul

ÖZ

Amaç: Oral antikoagülanlar tromboembolik hastalıklardan korunmak amacıyla kullanılmaktadır. Bu çalışma, direkt oral antikoagülanların (DOAK) kullanımının başlamasıyla tromboembolik hastalık riski taşıyan hastalarda kullanılan oral antikoagülan (OAK) türleri ve acil başvurularını incelemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne 01 Temmuz 2017-01 Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran ve OAK kullanan hastaların başvuru nedenleri, kullanım endikasyonları, kullanım süreleri ve elektrokardiyografi (EKG) bulguları retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) ve hasta dosyaları incelenerek analiz edildi.

Bulgular: OAK kullanan 46 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların %28,2 (n=13)'si erkek, %71,8 (n=33)'i kadın olup, yaş ortalaması 73,28±13,35 idi. Kullanılan OAK incelendiğinde, hastaların %39,1'inin (n=18) varfarin, %23,9'unun (n=11) dabigatran, %13,1'inin (n=6) apixaban ve %23,9'unun (n=11) rivaroksaban kullandığı saptandı. Kullanılan OAK ile başvuru nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Hastaların EKG'lerindeki ritimlere bakıldığında, %37,2'sinde (n=16) normal sinus ritmi (NSR), %55,8'inde (n=24) atriyal fibrilasyon (AF), %2,3'ünde (n=1) supraventriküler taşikardi (SVT) ve %4,7'sinde (n=2) diğer (pace ve atrial bigemine ritim) ritim şekilleri olduğu saptandı.

Sonuç: DOAK'ların kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar arttıkça bu ilaçların güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili bilginin daha fazla artacağını ve DOAK'ların kullanım endikasyonlarında artış olabileceğini ve bu yüzden daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: direkt oral antikoagülan, non-vitamin K antagonist, oral antikoagülan, tromboemboli

ABSTRACT

Objective: Oral anticoagulants are used to be protected from thromboembolic diseases. The present study was conducted to review the types of oral anticoagulants (OAC) used for the patients who are at risk of thromboembolic diseases with initiation of direct oral anticoagulants (DOACs) and emergency room admissions of these patients.

Material and Method: In the present study, a retrospective analysis was performed related to the reasons of referrals of the patients who used oral anticoagulants and indications of oral anticoagulants, electrocardiographic (ECG) findings, and period of drug use of the patients who applied to Emergency Department of Kanuni Sultan Suleyman Education and Research Hospital between July 2017 and January 2018 by scanning hospital information management system (HIMS) and patient files.

Results: Totally 46 patients on OAC were included into the study. Among the participants, 28.2% (n=13) of the patients were male and 71.8% (n=33) of them were female with an overall mean age of 73.28±13.35 years. The analysis of OAC types revealed use of warfarin by 39.1% (n=18), dabigatran by 23.9% (n=11), apixaban by 13.1% (n=6) and rivaroxaban by 23.9% (n=11) of the patients. There was not any statistically significant association between OAC type and cause of referral (p>0.05). The electrocardiographically detected cardiac rhythms were as normal sinus rhythm in 37.2% (n=16), atrial fibrillation (AF) in 55.8%, supraventricular tachycardia in 2.3% (n=1) and other rhythms (pace and bigeminy rhythm) in 4.7% (n=2) of the patients.

Conclusion: We believe that increase in the number of studies conducted on use of DOACs, will further increase our knowledge on the safety and efficacy of these drugs, and indications for use of DOACs, therefore more comprehensive and multi-centered studies are needed.

Keywords: direct oral anticoagulant, non-vitamin K antagonist, oral anticoagulant, thromboembolism

Alındığı tarih: 16.05.2018

Kabul tarihi: 13.07.2018

Yazışma adresi: Dr. Utku Murat Kalafat, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Atakent Mah. Turgut Özal Bulv. No: 46/1 Küçükçekmece 34303 İstanbul
e-posta: utkumurat@yahoo.com

Yazarların ORCID bilgileri:

U. M. K. 0000-0003-1749-8098, S. D. 0000-0001-8923-2489

GİRİŞ

Vitamin K antagonisti oral antikoagülanlar (varfarin), tromboembolik hastalıklardan korunmak ve tedavi amacıyla uzun zamandır kullanılmaktadır ⁽¹⁾. Varfarin, vitamin K epoksit redüktazı hedefleyerek vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin fonksiyonel seviyesini azaltır ⁽²⁾. Bu inhibisyon, protrombin zamanı kullanılarak izlenir ve kalibrasyon faktörü ile düzeltilerek uluslararası normalize oran (international normalized ratio (INR)) elde edilir ⁽³⁾. Tedavinin amacı INR'nin terapötik aralıkta tutulması ve bu sayede hastaların düşük hemorajik ve trombotik riskte olmasını sağlamaktır ⁽⁴⁾. Yeni geliştirilen direkt oral antikoagülanlar (DOAK), varfarini tromboembolik hastalıklarda kullanılan tek oral antikoagülan (OAK) olmaktan çıkarmıştır ⁽¹⁾. Direkt oral antikoagülanlar olarak kullanılan hâlihazırda dört adet preparat bulunmaktadır (dabigatran, apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban) ve bunlar venöz tromboemboli ve inme profilaksisinde kullanılmaktadırlar. DOAK'lar, koagülasyon kaskadının seçilmiş faktörlerini bloke ederek varfarine göre daha güvenli ve etkin bir tedavi fırsatı vermektedir. En önemli avantajlarından birisi de varfarin gibi rutin koagülasyon testleri ile kontrol gereksinimi bulunmamasıdır ⁽⁵⁾. Bununla birlikte kanama riski ve yineleyen iskemik olay riskini dengelemek için OAK tedavisinin yönetiminde farmakodinamik ve kinetiği etkileyen faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmanın amacı, DOAK ve varfarin kullanan hastaların tanı ve tedavileri hakkında bir tarama yapmak, acil servis başvuru nedenlerini incelemek ve ilaç tercihlerinin yeni yapılan çalışmalar ışığında değişip değişmediğini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde altı aylık dönemde (01 Temmuz 2017-01 Ocak 2018) oral antikoagülan kullandığı hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) ve hasta dosyaları taranarak belirlenen hastalar dâhil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, hastanın geliş yakınması, hastanın fizik muayene bulguları, elektrokardiyografi (EKG) ritim analizleri, kullandığı OAK etken maddesi, başlama tanısı, kullanım süresi, hangi bölüm tarafından baş-

landığı, INR değerleri, klinik sonuçlanmaları vaka formuna kaydedildi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yan ısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 46 hastanın, %28,2 (n=13)'si erkek, %71,8 (n=33)'i kadın olup, yaş ortalaması $73,28 \pm 13,35$ idi.

Olguların OAK başlama endikasyonları incelendiğinde; %4,3 (n=2) derin ven trombozu (DVT), %19,6 (n=9) serebrovasküler olay (SVO), %2,2 (n=1) pulmoner emboli (PE), %26,1 (n=12) koroner arter hastalığı (KAH), %15,2 (n=7) atrial fibrilasyon (AF), %17,4 (n=8) kalp kapak hastalığı ve %15,2 (n=7) diğer endikasyonlar (kalp yetmezliği, hepatik tromboz, kardiyomyopati) nedeni ile başladığı gözlemlendi (Tablo 1).

Hastaların %38,1'ine (n=16) son bir yıl içinde OAK başlandığı görüldü. Yine en sık OAK başlayan bölüm olarak %56,6 (n=26) ile kardiyoloji olup, bunu takiben de %17,4 (n=8) kalp ve damar cerrahisi, %13 (n=6) nöroloji, %8,7 (n=4) göğüs hastalıkları ve %4,3 (n=2) ile diğer (gastroenteroloji, hematoloji) bölümler olduğu saptandı (Tablo 1).

Kullanılan OAK incelendiğinde, hastaların %39,1'inin (n=18) varfarin, %23,9'unun (n=11) dabigatran, %13,1'inin (n=6) apiksaban ve %23,9'unun (n=11) rivaroksaban kullandığı saptandı (Tablo 1 ve Şekil 1).

Kullanılan OAK ile başvuru nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Olguların %19,6'sı (n=9) nefes darlığı, %34,8'i (n=16) hemoraji (epistaksis, hempotizi, hematomez-

Tablo 1. OAK Kullanma özelliklerine ilişkin dağılımlar.

	n	%
OAK başlama endikasyonu		
DVT	2	4,3
SVO	9	19,6
PE	1	2,2
KAH	12	26,1
AF	7	15,2
Kalp kapak hastalığı	8	17,4
Diğer	7	15,2
OAK başlama zamanı (n=42)		
0-1 yıl	16	38,1
1-2 yıl	9	21,4
2-3 yıl	3	7,1
3-4 yıl	1	2,4
4-5 yıl	2	4,8
≥5 yıl	11	26,2
OAK başlayan bölüm		
Nöroloji	6	13,0
Kardiyoloji	26	56,6
KDC	8	17,4
Göğüs hastalıkları	4	8,7
Diğer	2	4,3
Kullanılan OAK türü		
Varfarin	18	39,1
Diğer	28	60,9
Dabigatran	11	23,9
Apiksaban	6	13,1
Rivaroksaban	11	23,9

OAK; oral antikoagulan, DVT; derin ven trombozu, SVO; serebrovasküler olay, PE; pulmoner emboli, KAH; koroner arter hastalığı, AF; atrial fibrilasyon, KDC; Kalp ve damar cerrahisi

Tablo 2: Varfarin ve diğer oral antikoagulan kullanan hastalarda başvuru yakınması ve EKG bulgularının karşılaştırılması .

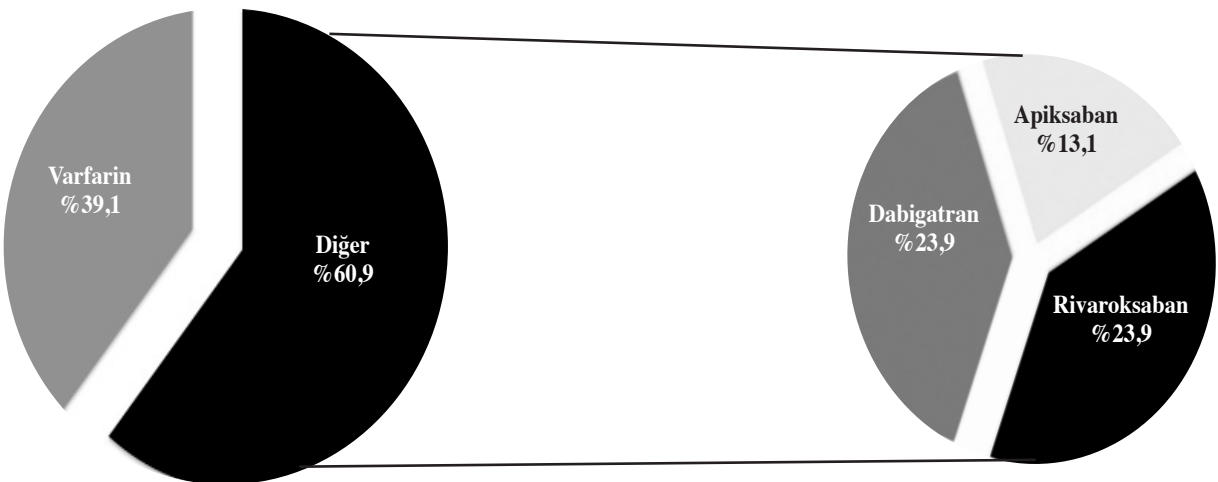
	Kullanılan OAK türü		b ^p
	Varfarin (n=18)	Diğer (n=28)	
Başvuru nedeni			
Nefes darlığı	2 (22,2)	7 (77,8)	0,545
Hemoraji	6 (37,5)	10 (62,5)	
Çarpıntı	0 (0)	1 (100)	
Ağrı	1 (50,0)	1 (50,0)	
Travma	2 (100)	0 (0)	
INR kontrol	1 (100)	0 (0)	
Nörolojik semptom	3 (50,0)	3 (50,0)	
Bulantı	0 (0)	1 (100)	
GDB	3 (37,5)	5 (62,5)	
EKG ritmi (n=43)			
NSR	16	37,2	
AF	24	55,8	
SVT	1	2,3	
Diğer	2	4,7	

INR; International Normalized Ratio, EKG; elektrokardiyografi, NSR; normal sinüs ritmi, AF; atrial fibrilasyon, SVT; supraventriküler taşikardi, Diğer; pace ritmi ve atrial bigemine ritim, GDB; genel durum bozukluğu
Fisher Freeman Halton test

Tablo 3. INR değerlerinin dağılımları.

INR değeri	Min-Mak (Medyan) Ort±Ss	n	%
		8	17,4
		38	82,6

INR; International Normalized Ratio



Şekil 1. Kullanılan OAK türlerinin dağılımı.

ya, melena, hematüri), %2,2'si (n=1) çarpıntı, %4,3'ü (n=2) ağrı, %4,3'ü (n=2) travma, %13,0'ü (n=6) nörolojik semptom, %2,2'si (n=1) bulantı ve %17,4'ü (n=8) genel durum bozukluğu yakınması ile %2,2'si (n=1) ise INR kontrolü için hastaneye başvurduğu görüldü. Elektrokardiyografi (EKG) ritmi %37,2'sinde (n=16) normal sinüs ritmi (NSR), %55,8'inde (n=24) AF, %2,3'ünde (n=1) SVT ve %4,7'sinde (n=2) diğer (pace ritmi ve atrial bigemine ritim) şekillerdeki ritimler olduğu, 3 hastanın da EKG'sinin olmadığı saptandı (Tablo 2).

Hastaların ölçülen INR değerleri 1,02 ile 11 arasında değiştiği, ortalamasının ise 2,67±2,40 olduğu görül-

dü. Olguların %17,4'ünün (n=8) INR değeri 1,20'nin altında, %82,6'sının (n=38) INR değeri 1,20'nin üzerindeydi (Tablo 3).

Varfarin kullanan 18 olgunun %94,4'ünün (n=17) ve DOAK türlerini kullanan 28 olgunun %75,0'inin (n=21) INR değeri 1,20'nin üzerindeydi. Kullanılan OAK türlerine göre INR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup, varfarin kullananların INR değerleri, dabigatran, apiksaban ve rivaroksaban kullananlardan anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla; p=0,036; p=0,014; p=0,003) (Tablo 4).

Tablo 4. Kullanılan OAK türü ve EKG sonuçlarına göre INR değerlerinin karşılaştırması.

	n	INR değeri			*p
		INR>1,20; n (%)	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	
Kullanılan OAK türü					
Varfarin	18	17 (94,4)	1,06-10,4 (3,21)	3,97±2,61	0,001**
Diğer	28	21 (75,0)	1,02-11 (1,32)	1,84±1,87	
¹ Varfarin	18	17 (94,4)	1,06-10,4 (3,21)	3,97±2,61	0,001**
² Dabigatran	11	7 (63,6)	1,02-11 (1,30)	2,48±2,91	1>2; p:0,036
³ Apiksaban	6	5 (83,3)	1,16-1,91 (1,36)	1,47±1,36	1>3; p:0,014
⁴ Rivaroksaban	11	9 (81,8)	1,08-2,14 (1,31)	1,39±1,31	1>4; p:0,003
EKG ritmi (n=43)					
NSR	16	13 (81,2)	1,08-8,62 (1,44)	2,25±1,97	0,334
AF	24	20 (83,3)	1,02-10,4 (1,97)	2,74±2,24	
•SVT	1	0 (0)	1,09-1,09 (1,09)	1,09±0	
•Diğer	2	2 (100)	1,22-1,54 (1,38)	1,38±0,23	

NSR: normal sinüs ritmi, AF: atrial fibrilasyon, SVT: supraventriküler taşikardi, Diğer: pace ritmi ve atrial bigemine ritim, EKG: elektrokardiyografi, OAK: oral antikoagülan

•Gruplardaki olgu sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel değerlendirmeye dâhil edilmemiştir.

^aMann Whitney U Test, **p<0,01

Tablo 5. Kullanılan OAK türüne göre OAK başlama endikasyonlarının değerlendirilmesi.

	Kullanılan OAK türü		*p
	Varfarin (n=18)	Diğer (n=28)	
OAK başlama endikasyonu			
DVT	2 (11,1)	0 (0)	0,148
SVO	1 (5,6)	8 (28,6)	0,069
PE	0 (0)	1 (3,6)	1,000
KAH	2 (11,1)	10 (35,7)	0,090
AF	2 (11,1)	5 (17,9)	0,688
Kalp kapak patolojisi	6 (33,3)	2 (7,1)	0,042*
Diğer	5 (27,8)	2 (7,1)	0,093

OAK; oral antikoagülan, DVT; derin ven trombozu, SVO; serebrovasküler olay, PE; pulmoner emboli, KAH; koroner arter hastalığı, AF; atrial fibrilasyon

^bFisher's Exact Test, *p<0,05

EKG ritmi NSR olan 16 olgunun %81,2'sinin (n=13), AF olan 24 olgunun %83,3'ünün (n=20) ve diğer ritimleri olan 2 olgunun INR değeri 1,20'nin üzerindeydi. EKG sonuçlarına göre INR değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Kullanılan OAK türüne göre OAK başlama endikasyonları incelendiğinde, DVT, PE, KAH, AF ve diğer (kalp yetersizliği, hepatik tromboz, kardiyomyopati) endikasyon oranlarına göre varfarin kullanan ve diğer OAK türlerini kullanan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

Kullanılan OAK türüne göre SVO oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,069$; $p>0,05$), varfarin kullanan olgularda SVO oranının diğer OAK türlerini kullananlardan düşük olması dikkat çekici düzeydeydi. Varfarin kullananlarda kalp kapak patolojisi endikasyon oranı, diğer OAK türlerini kullananlardan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,042$; $p<0,05$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Çalışmamız OAK'ların sıklıkla KAH, SVO, kalp kapak hastalıkları ve AF tanılı hastalar tarafından kullanıldığını göstermiştir. OAK en fazla kardiyoloji hekimleri tarafından reçete edilmektedir. Çalışmamızda, OAK kullanan hastalarda en fazla saptanan ritim AF (%55,8) idi. Literatüre bakıldığında Kirley ve ark.'nın ⁽⁶⁾ çalışmasında da OAK kullanımının endikasyonu olarak en fazla atrial fibrilasyon ve buna sekonder gelişebilecek tromboembolik olaylar olduğu görüldü.

Çalışmamızda, SVO tanılı hastalarda varfarin kullanma oranının (%5,6), DOAK kullanma oranından (%28,6) düşük olmasının nedeni olarak varfarine bağlı intrakranial kanama riskinin daha yüksek olması nedeniyle DOAK'ların sıklıkla tercih edilmesi olarak düşünmekteyiz.

DOAK'ların iskemik inmeden ve tromboembolik olaylardan korunma ve tedavide kullanımının onaylanmasıyla, varfarinin hemorajik yan etkileri, terapötik dozunun dar olması ve ilaç ve yiyecek etkileşimleri nedeni ile kullanımı azalmıştır ^(5,6). Çalışmamızda da,

başvuran hastaların %60,9'u DOAK türlerinden birini kullanmaktaydı. Bunun nedeni olarak yeni geliştirilen DOAK'ların doz ayarlanmasına ve laboratuvar kontrollerine gereksinim duymaması nedeniyle öncelikli tercih edilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Varfarin kullananlarda kalp kapak patolojisi endikasyon oranı, diğer OAK türlerini kullananlardan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,042$; $p<0,05$). DOAK'lar non-valvuler AF, DVT ve PE gibi tromboembolik hastalıklar ve inmeden korunma için kullanılabilirler ^(7,8). Bu nedenle kalp kapak hastalıklarına bağlı AF ve metalik kapak replasmanı gibi durumlarda kullanılacak tek OAK türü varfarindir. Bu istatistiksel farkın hâlihazırda DOAK kullanım endikasyonlarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Literatüre baktığımızda DOAK'lar ile ilgili yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır, ancak az sayıda olsa da varfarin ile kıyaslamalı çalışmalar bildirilmiştir. Larsen ve ark.'nın ⁽⁷⁾ AF tanılı hastalarda DOAK ve varfarini kıyasladıkları çalışmalarında iskemik inme riskinin aynı olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, ölüm ve majör kanama riski varfarin ve rivaroksaban için apiksaban ve dabigatran'a göre daha yüksek belirlemişlerdir. Yine Yao ve ark. ⁽⁸⁾ 3 DOAK ajanının etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, apiksabanın hem inme hem de majör kanama riskinin daha düşük olduğunu ve dabigatranın aynı inme riskine sahip olduğunu, rivaroksabanın ise varfarin ile karşılaştırıldığında hem inme hem de majör kanamada benzer riskler taşıdığını bildirmişlerdir. Graham ve ark.'nın ⁽⁹⁾ yapmış olduğu 188891 hastayı içeren çalışmada, rivaroksabanın dabigatran'a göre daha fazla intrakranial ve majör gastrointestinal kanama ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmaların birçoğu dabigatran ve apiksabanın benzer güvenlik profillerine sahip olduğunu ve her ikisinin de rivaroksabana göre daha düşük majör kanama riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Martinez ve ark.'nın ⁽¹⁰⁾ yapmış olduğu 10754 DOAK kullanıcılarını varfarin kullanan hastalar ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, DOAK kullanımının 1 yıl boyunca iskemik inme gelişme riskini anlamlı derecede azaltmadığını bildirmişlerdir. Ancak, varfarine kıyasla apiksabanın hastalarda majör kanama riskini azalttığını, rivaroksaban ve dabigatranın intrakranial kanama riskini azalttığını ve varfarin ile aynı oranda majör kanama riski taşıdıkları belirtmişlerdir. İki yıl-

lık takipte, apiksaban ve dabigatranın varfarine göre iskemik inme riskini azaltmada anlamlı bir ilişkisi olmadığı ancak rivaroksabanın %31 oranında azalttığı belirlenmiştir. Çalışmamızda başvuru nedenleri ile hastaların kullandıkları OAK türleri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bunun da hasta sayısının az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Genetik polimorfizm nedeniyle oral antikoagülanların karaciğerde eliminasyonları farklılık göstermektedir ve tromboembolik ve hemorajik komplikasyonlar gibi yan etkiler için risk oluşturmaktadır⁽¹¹⁾. Diğer çalışmaların da sonuçlarındaki farklılığın temelinde genetik polimorfizmin olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın limitasyonlarını, retrospektif olması, dahil edilen hasta sayısının az olması ve tek merkezli olması olarak sayabiliriz. Hasta sayımızın az olmasının nedeninin, hastanemiz yakınında kalp ve damar hastalıkları hastanesinin olması ve OAK kullanan hastaların başvurularının daha çok bu merkeze yapılmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, OAK kullanımında yeni nesil ilaçlara yönelim her geçen gün artmaktadır. DOAK'ların kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar arttıkça bu ilaçların güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili bilginin daha fazla artacağını ve DOAK'ların kullanım endikasyonlarında artış olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedendir ki daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Humbert X, Roule V, Chequel M, et al. Non-vitamin K oral anticoagulant treatment in elderly patients with atrial fibrillation and coronary heart disease. *Int J Cardiol.* 2016;222:1079-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.212>
2. Oldenburg J, Marinova M, Muller-Reible C, Watzka M. The vitamin K cycle. *Vitam Horm.* 2008;78:35-62. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(07\)00003-9](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(07)00003-9)
3. Poller L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost.* 2004;2:849-60. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00775.x>
4. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1413-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.008>
5. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The significance of drug-drug and drug-food interactions of oral anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7(1):55-61. <https://doi.org/10.15420/aer.2017.50.1>
6. Kirley K, Qato DM, Kornfield R, Stafford RS, Alexander GC. National trends in oral anticoagulant use in the United States, 2007 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(5):615-21. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967299>
7. Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* 2016;353:i3189. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3189>
8. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, ShahND, et al. Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003725.
9. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1662-71. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.5954>
10. Martinez BK, Sood NA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(8). pii:e008643. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008643>
11. Lee SJ, Jang YJ, Cha EY, Kim HS, Lee SS, Shin JG. A haplotype of CYP2C9 associated with warfarin sensitivity in mechanical heart valve replacement patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Aug;70(2):213-21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03688.x>