

DERLEME

REVIEW

İNME KLİNİK PRATİĞİNDE NOAK KULLANIMI:

TÜRK BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERNEĞİ UZMAN GÖRÜŞÜ

Bilgehan Atılgan ACAR¹, Çetin Kürşad AKPINAR², Zekeriya ALİOĞLU³, Zülfikar ARLIER⁴, Ethem Murat ARSAVA⁵, Emrah AYTAÇ⁶, Demet Funda BAŞ⁷, Recep BAYDEMİR⁸, Murat ÇABALAR⁹, Mehmet Uğur ÇEVİK¹⁰, Alper EREN¹¹, Semih GİRAY¹², Levent GÜNGÖR¹³, Erdem GÜRKAŞ¹⁴, Özlem KAYIM YILDIZ¹⁵, Hasan Hüseyin KOZAK¹⁶, İpek MİDİ¹⁷, Aysel MİLANLIOĞLU¹⁸, Bijen NAZZIEL¹⁹, Muhammed Nur ÖĞÜN²⁰, Atilla Özcan ÖZDEMİR²¹, Ayça ÖZKUL²², Şerefür ÖZTÜRK²³, Vesile ÖZTÜRK²⁴, Elif SARIÖNDER GENCER²⁵, Hadiye ŞİRİN²⁶, Canan TOGAY IŞIKAY²⁷, Mehmet Akif TOPÇUOĞLU⁵, Ahmet TÜFEKÇİ²⁸, Ali ÜNAL²⁹, Erdem YAKA²⁴, Vedat Ali YÜREKLI³⁰

¹Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, SAKARYA, ²Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, SAMSUN, ³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, TRABZON, ⁴T.C. Sağlık Bakanlığı Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ADANA, ⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA, ⁶Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, ⁷Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İZMİR, ⁸Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KAYSERİ, ⁹T.C Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İSTANBUL, ¹⁰Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR, ¹¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ERZURUM, ¹²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP, ¹³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SAMSUN, ¹⁴Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İSTANBUL, ¹⁵Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SİVAS, ¹⁶Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA, ¹⁷Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, ¹⁸Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, VAN, ¹⁹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA, ²⁰Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, BOLU, ²¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR, ²²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, AYDIN, ²³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA, ²⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR, ²⁵Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANTALYA, ²⁶Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR, ²⁷Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji, Anabilim Dalı, ANKARA, ²⁸Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, RİZE, ²⁹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANTALYA, ³⁰Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ISPARTA

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi, Dokuz nolu kapı, Kat 3, Nöroloji Anabilim Dalı, 06230, Sıhhiye, Ankara

Telefon: 0 312 305 19 90

E-posta: matopcuoglu@yahoo.com

Geliş Tarihi: 24.09.2020

Kabul Tarihi: 23.11.2020

Tüm yazarlar ORCID ID: Bilgehan Atılgan Acar 0000-0002-2695-2152, Çetin Kürşad Akpınar 0000-0001-9512-1048, Zekeriya Alioğlu 0000-0003-0092-779X, Zülfikar Arlier 0000-0003-2645-648X, Ethem Murat Arsava 0000-0002-6527-4139, Emrah Aytaç 0000-0001-8404-7049, Demet Funda Baş 0000-0001-9231-0337, Recep Baydemir 0000-0001-9753-8461, Murat Çabalar 0000-0002-5301-1067, Mehmet Uğur Çevik 0000-0003-0861-8588, Alper Eren 0000-0002-3717-5272, Semih Giray 0000-0002-0722-3181, Levent Güngör 0000-0002-3016-2137, Erdem Gürkaş 0000-0001-8086-2900, Özlem Kayım Yıldız 0000-0002-0382-9135, Hasan Hüseyin Kozak 0000-0001-6904-8545, İpek Midi 0000-0002-5125-3708, Aysel Milanlioğlu 0000-0003-2298-9596, Bijen Nazhel 0000-0002-6148-3814, Muhammed Nur Öğün 0000-0001-5524-5767, Atilla Özcan Özdemir 0000-0002-9864-6904, Ayça Özkul 0000-0001-7178-1404, Şerefür Öztürk 0000-0001-8986-155X, Vesile Öztürk 0000-0002-9784-6779, Elif Sariönder Gencer 0000-0003-3881-9559, Hadiye Şirin 0000-0003-0262-3706, Canan Togay Işıkay 0000-0001-6256-9487, Mehmet Akif Topçuoğlu 0000-0002-7267-1431, Ahmet Tüfekçi 0000-0003-1240-6609, Ali Ünal 0000-0001-7011-3412, Erdem Yaka 0000-0002-6644-4240, Vedat Ali Yüreklı 0000-0002-2042-4463.

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Acar BA, Akpınar ÇK, Alioğlu Z, Arlier Z, Arsava EM, Aytaç E, Baş DF, Baydemir R, Çabalar M, Çevik MU, Eren A, Giray S, Güngör L, Gürkaş E, Kayım Yıldız Ö, Kozak HH, Midi İ, Milanlioğlu A, Nazhel B, Öğün MN, Özdemir AÖ, Özkul A, Öztürk Ş, Öztürk V, Sariönder Gencer E, Şirin H, Togay Işıkay C, Topçuoğlu MA, Tüfekçi A, Ünal A, Yaka E, Yüreklı VA. İnme klinik pratiğinde NOAK kullanımı: Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği Uzman Görüşü. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2020; 26(3): 190-235. doi: 10.5505/tbdhd.2020.26213

ÖZ

Non-vitamin K oral antikoagülanların (NOAK) atrial fibrilasyonda inmenin önlenmesi amacıyla on yılı aşan bir süredir başarı ile kullanıldığı açıktır. Varfarine göre belirgin derecede az kanamaya yol açmaları ve inmeyi de eşit veya daha fazla oranda önleyebilmeleri yanı sıra kolay kullanım özellikleri primer profilaksiste atrial fibrilasyona bağlı inmeyi azaltma konusunda öne çıkmaktadır. Bunlar aynı zamanda genel inme prevalansının azalması anlamına gelmektedir. Yani AF nedenli inmenin engellenmesi toplum sağlığı için çağdaş bir gereklilik olarak algılanmalıdır. İnme klinik pratiğinde kardiyoloji uzmanları ile birlikte bu bağlamda çaba sarf eden nöroloji uzmanları için Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği bu uzman görüşünü hazırladı. Görüşler NOAK grubu ilaçların kullanımında sıkça karşılaşılan sorunlar ve bu problemler için güncel çözüm önerilerini içermektedir.

Anahtar Sözcükler: Serebral embolizm, emboli, inme, kardiyemboli, paroksizmal, atrial fibrilasyon, korunma.

USE OF NOAC IN CLINICAL PRACTICE OF STROKE:

EXPERT OPINION OF THE TURKISH SOCIETY OF CEREBROVASCULAR DISEASES

ABSTRACT

It is clear that nonvitamin K oral anticoagulants (NOACs) have been used successfully for more than ten years to prevent stroke in atrial fibrillation. In addition to the fact that they cause significantly less bleeding compared to warfarin and can prevent stroke equally or more, their easy-to-use features stand out in reducing stroke due to atrial fibrillation in primary prophylaxis. These also mean a decrease in the overall prevalence of stroke. For sure, prevention of AF-induced stroke should be perceived as a contemporary requirement for public health. Turkish Society of Cerebrovascular Diseases has prepared this expert opinion for neurologists who strive for this purpose together with cardiologists in the clinical practice of stroke. The article contains frequently encountered problems in the use of NOACs and current solutions for these problems.

Keywords: Cerebral embolism, embolism, stroke, cardioembolism, paroxysmal, atrial fibrillation, prevention.

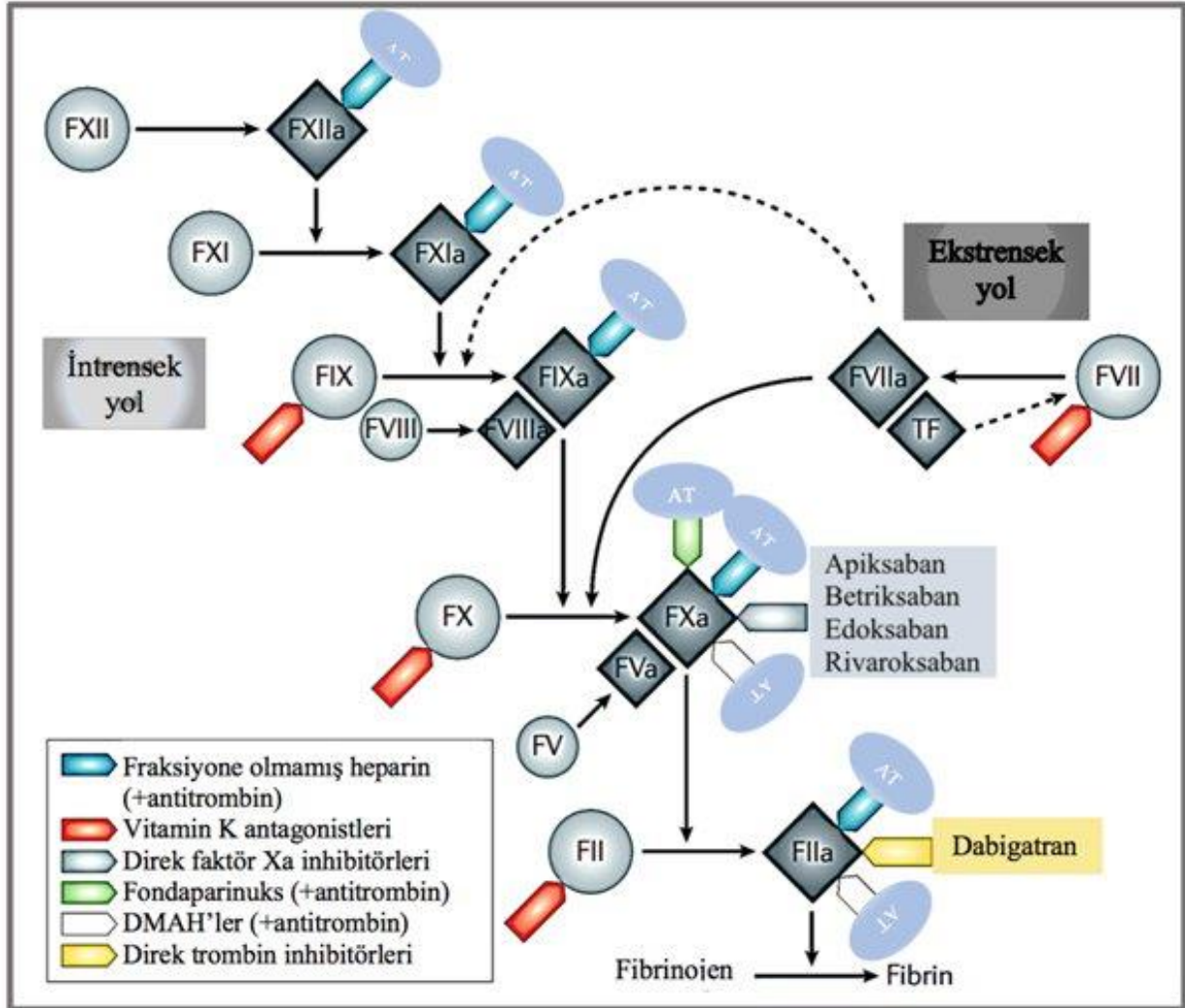
1. Non-Vitamin K Oral Antikoagülanlara Genel Bakış, İlaçların Kısa Tanıtımı ve Farmakolojisi

Antikoagülan ilaçlar venöz ve arteriyel tromboembolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılır. Antikoagülanlar, koagülasyon kaskadında bir veya daha fazla adımı inhibe eden çeşitli ajanları içerir. Antikoagülanların tarihi fraksiyone olmayan heparinlerin keşfiyle başlar. Ardından sırasıyla vitamin K antagonisti oral antikoagülanlar (OAK), düşük moleküler ağırlıklı heparinler (DMAH), parenteral direkt trombin inhibitörleri ve indirekt faktör Xa (FXa) inhibitörü fondaparinuks bulunmuştur. Son yıllarda, non-vitamin K oral antikoagülanlar (NOAK) olarak adlandırılan doğrudan etkili oral antikoagülanların kullanıma girmesi sayesinde oral antikoagülan ilaç seçeneklerinde önemli gelişme kaydedilmiştir (1). NOAK; direkt trombin inhibitörleri (DTI) ve direkt FXa inhibitörlerini kapsamaktadır. DTI, serbest ve fibrine bağlı trombin (faktör II) bloke ederek pıhtılaşma kaskadının son adımı olan fibrinojenden fibrin oluşumunu baskılar. Klinik kullanım için mevcut olan tek oral DTI Dabigatran eteksilatıdır. Direkt FXa inhibitörleri ise protrombinden trombin oluşumunu önler, hem

serbest FXa'ya hem de protrombinaz kompleksine bağlı FXa'ya karşı aktiftir (2). Oral direkt FXa inhibitörleri; apiksaban, betriksaban, edoksaban ve rivaroksabandır. NOAK'ları da içeren antikoagülan ilaçların koagülasyon kaskadına etkisi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Apiksaban, dabigatran, edoksaban ve rivaroksaban; valvüler olmayan AF (NVAf) hastalarında inmenin önlenmesi ve venöz tromboembolinin önlenmesi endikasyonunda kullanılır. Betriksaban ise 19-27 saat süre ile en uzun yarılanma ömrüne sahip olan ve 2017 yılında kullanıma giren en yeni oral direkt FXa inhibitörüdür. Tromboembolik komplikasyon riski olan hastalarda uzun süreli venöz tromboembolizm profilaksisi için onaylanan bir antikoagülan olup NVAf hastalarında endikasyonu bulunmamaktadır (3).

Sabit dozda uygulanabilmesi ile farmakokinetik ve farmakodinamik olarak rutin bir laboratuvar takip gerektirmemesi kullanımda NOAK'ların avantajı olarak değerlendirilmektedir. NOAK'ların plazma konsantrasyonları ile farmakokinetik antikoagülan etkileri arasında açık bir korelasyonun olduğu ve öngörülebilir farmakokinetik özelliklere sahip oldukları klinik



Şekil 1. Koagülasyon kaskadı ve antikoagülanların etkisi*

*Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. Nat Rev Drug Discov. 2011;101:61-75'dan adapte edilmiştir.

Kısaltmalar: AT: Antitrombin, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, TF: Doku faktörü.

çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak NOAK tedavisi altında tromboembolizm ve kanama riski kişiden kişiye değişebilmektedir ve hasta demografisi, komedikasyon ve böbrek fonksiyonu gibi faktörlerden etkilenmektedir. Aynı dozun farklı hastalarda değişen plazma konsantrasyonlarına yol açması nedeniyle öngörülemez antikoagülan etkiler oluşabilmektedir (2). Etkin bir tedavi için NOAK plazma konsantrasyonunun %70'in üzerindeki terapötik aralıkta olması gereklidir. Bu yüzden NOAK'ların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri göz önüne alınarak bireysel bir tedavi yaklaşımı izlenmelidir.

Hastaların 75-80 yaş üstünde olması, 60 kg ağırlığın altında olması ve hastalarda böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda NOAK plazma seviyeleri artmaktadır (4). Obezite cerrahisi ya da başka nedenlerle gastrointestinal sistem anatomisi değişmiş olan hastalarda NOAK emilimi değişmiş olabilir. Obezite NOAK tedavisi için dışlama kriteri değildir ancak vücut kitle indeksi 40 kg/m^2 'nin üzerinde olan vakalarda örneğin dabigatran ile düşük serum düzeylerinden kaynaklanan tedavi başarısızlığı vaka raporlarında bildirilmiştir (4).

Tüm NOAK'lar için diğer önemli bir etkileşim mekanizması ise bağırsakta emildikten sonra bir

P-glikoprotein (P-gp) taşıyıcısı üzerinden önemli düzeyde gastrointestinal yeniden sekresyona uğramasıdır. Bu yolun yarışmalı inhibisyonu, NOAK plazma seviyelerinin artmasına neden olmaktadır. Tersine, P-gp'nin güçlü indükleyicileri NOAK plazma seviyelerini önemli ölçüde azaltır. Ayrıca CYP3A4 tipi sitokrom P450'ye bağlı eliminasyon rivaroksaban ve apiksabanın hepatik klirensinde rol oynar. Güçlü CYP3A4 inhibisyonu veya indüksiyonu bu iki ilacın plazma konsantrasyonlarını etkileyebilir. Farmakokinetik etkileşimlerin dışında, diğer antikoagülanlar, trombosit inhibitörleri (örn. aspirin, klopidogrel, tiklopidin, prasugrel, tikagrelor ve diğerleri) ve nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçların NOAK'larla birlikte uygulanması farmakodinamik etkileşim nedeniyle kanama riskini artırır (4).

NOAK'ların emilimi ve metabolizma özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Mekanik protez kapak, orta ve şiddetli mitral darlığı, gebelik, aktif kanaması olan hastalar, ileri evre böbrek yetmezliği ve diyaliz hastaları, şiddetli karaciğer yetmezliği ve antifosfolipid sendromunda NOAK'ların endikasyonu yoktur (3).

NVAF hastalarında, apiksaban 2x5 mg ve şu üç durumdan ikisinin bulunması halinde (Ağırlık

<60 kg, yaş >80 ve serum kreatinin >1,5 mg/dL olması) 2x2,5 mg dozunda kullanılır.

Dabigatranın önerilen dozu 2x150 mg'dır. 80 yaş üzeri, eşlik eden verapamil kullanımı ve artmış gastrointestinal sistem kanama riski olan hastalarda 2x110 mg dozu tercih edilir. Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda ise kullanımı önerilmemektedir.

Edoksabanın standart dozu 1x60 mg'dır. Ağırlık <60 kg, kreatinin klirensi 15-49 ml/dk arasında ve eşlik eden güçlü P-gp inhibitörü ile terapi halinde 1x30 mg olarak kullanılmalıdır. Kreatinin klirensi >95 ml/dk hastalarda ilacın klirensinin artması nedeniyle kullanımında dikkatli olunmalıdır. Rivaroksabanın standart dozu 1x20 mg'dır. Kreatinin klirensi 15-49 ml/dk arasında olan hastalarda 1x15 mg olarak kullanılmalıdır. Kreatinin klirensi <15 ml/dk altında olan hastalarda apiksaban, edoksaban ve rivaroksabanın kullanımı önerilmemektedir (4).

Ancak kreatinin klirensi <15 ml/dk veya diyaliz altındaki hastalarda AHA/ACC/HRS kılavuzunda apiksaban düşük kanıt derecesi olduğu notu ile önerilmektedir (5). [Böbrek disfonksiyonunda NOAK kullanım ilkeleri için 5.1'e bakınız].

Tablo 1. NOAK'ların emilim ve metabolizma özellikleri (4).

	Apiksaban	Dabigatran	Edoksaban	Rivaroksaban
Etki mekanizması	Faktör Xa inhibitörü	Direkt trombin inhibitörü	Faktör Xa inhibitörü	Faktör Xa inhibitörü
Biyoyararlanım	%50	%3-7	%62	15/20 mg: %66 aç, %80-100 gıda ile birlikte
Ön ilaç	Hayır	Evet	Hayır	Hayır
Emilen dozun böbrek klerensi	%27	%80	%50	%35
Plazma proteinlerine bağlanma	%87	%35	%55	%95
Diyaliz edilebilme	%14 (kısmen diyaliz edilebilir)	%50-60 (kısmen diyaliz edilebilir)	Uygulanabilir değil	Uygulanabilir değil
P-gp substrat	Evet	Evet	Evet	Evet
Karaciğer metabolizması: CYP3A4 dahil	Evet (~%25)	Hayır	Minimal (<%4)	Evet (~%18)
Gıda ile emilim	Etki yok	Etki yok	Minimal etki (%6-22 artış)	%39 artış
H2 reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörleri ile emilim	Etki yok	%12-30 azalma (klinik olarak anlamlı değil)	Etki yok	Etki yok
Asya etnik köken	Etki yok	%25 artış	Etki yok	Etki yok
Eliminasyon yarılanma ömrü	12 saat	12-17 saat	10-14 saat	5-9 saat (genç) 11-13 saat (yaşlı)
Diğer		Dispepsi (%5-10)		Gıda ile birlikte alımı zorunlu

2. Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesinde Major Non-vitamin K Oral Antikoagülan Çalışmaları

Antikoagülan tedavi AF olan hastalarda inme başta olmak üzere tromboemboli komplikasyonunun önlenmesinde oldukça önemlidir. Yakın geçmişte NOAK grubu ilaçların varfarin ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalar neticesinde, ek tedavi seçeneği olarak kullanıma girmiş olduğu görülmektedir. Varfarinin AF'li hastalarda serebral iskemik olayları önlemede etkinliği bilinmesine rağmen ciddi yan etkileri ve kullanım zorlukları nedeniyle yeni tedavi arayışlarına girilmiş ve NOAK'lar geliştirilmiştir. NOAK grubu ajanlarından dabigatran direkt trombin inhibitörü iken; rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa inhibitörü olarak etki göstermektedir.

2.1. RELY Çalışması (Dabigatran Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy):

Dabigatranın, AF hastalarında inmeyi önlemedeki yararı prospektif ve randomize olarak gerçekleştirilmiş RELY çalışması ile gösterilmiştir (6). CHADS₂ (Tablo 2) skoru 1'den büyük olan hastalar çalışmaya alınmıştır. AF'li yaklaşık 18000 hastaya varfarin ile dabigatran günde 2 kez 110 mg veya 150 mg dozunda verilmiştir. Varfarin dozu INR 2-3 arası olacak şekilde hedeflenmiştir. Günde 2 kez 110 mg dabigatranın inme ve sistemik emboliyi önlemedeki etkisi varfarine benzerken, dabigatran

yüksek dozunun ise varfarinden daha üstün olduğu bulunmuştur. Yine her iki dozda intrakranial kanama riski varfarine göre daha düşük oranda bulunmuştur. Bu çalışmada dabigatranın en sık görülen yan etkisi dispepsi olarak belirlenmiştir. Dabigatranın 150 mg dozunda, varfarine kıyasla gastrointestinal kanamalar daha fazla görülmüş fakat düşük dozda bir artma gözlenmemiştir.

Tablo 2. CHADS₂ skoru.

	Puan	Puan	Yıllık inme riski, %
Kalp Yetmezliği	1	0	1,9
Hipertansiyon	1	1	2,8
Yaş>75	1	2	4
Diyabet	1	3	5,9
İnme/TIA	2	4	8,5
		5	12,7
		6	18,2

Dabigatran NOAK grubu içerisinde FDA ("US Food and Drug Administration") tarafından onay alan ilk moleküldür. AF hastalarında inmenin önlenmesinde dabigatranın 2x150 mg dozu FDA tarafından 2010 yılında onaylanmıştır, kreatinin klirensi 15- 30mL/dk olan hastalarda ise 2x75 mg kullanımı önerilmiştir. ESC ("European Society of Cardiology") kılavuzlarında ise HASBLED skoru (Tablo 3) 0-2 olup kanama riski düşükse 2x150 mg/gün dozunda, kanama riski yüksek ise yani HASBLED skoru 3'den fazlaysa dabigatran 2x110 mg önerilmektedir (7).

Tablo 3. HASBLED skoru.

	Puan	Puan	Yıllık major kanama riski	Her 100 hastada yıllık kanama riski	Risk Kategori
Hipertansiyon . [Sistolik kan basıncı ≥160 mmHg]	1	0	0,9	1,13	Nispeten düşük
Anormal renal/hepatik fonksiyon [Diyaliz, Kreatinin≥2,3; bil≥2, AST/ALT≥3, siroz]	1+1	1	3,4	1,02	
Stroke	1	2	4,1	1,88	İlmlı
Kanama [anemi, major predispozisyon]	1	3	5,8	3,72	Yüksek
Labil INR. [TTR<60%]	1	4	8,9	8,7	
İleri yaş [Yaş≥65]	1	5	9,1	12,7	Çok yüksek
İlaç [Anti-platelet ve nonsteroid anti-inflamatuvar ajanlar Alkol içimi (≥8/hafta)]	1+1	6-9	10	12,7	

2.2. ROCKET-AF Çalışması (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct FactorXa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation):

NVAF'si olan 14.264 hastada varfarin ile rivaroksabanın etkinlik ve güvenirlilikleri kıyaslanmıştır. Çift kör, randomize

çok merkezli planlanan ROCKET-AF çalışmasında (8); 20 mg rivaroksaban ile (kreatinin klirensi 30-49 ml/dk olan hastalarda 15 mg dozu) INR 2-3 arası olacak şekilde varfarin önerilmiştir. Aynı zamanda her iki gruba plasebo tablet de verilmiştir. Çalışmaya CHADS₂ skoru 2'nin üzerinde olan (ortalama CHADS₂ skoru 3,5 olan)

orta ve yüksek emboli riski taşıyan hastalar alınarak 590 gün boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda rivaroksabanın iskemik inmeyi ve sistemik emboliyi önlenmede en az varfarin kadar etkili olduğu (rivaroksabanla yıllık %1,7; varfarinle yıllık %2,2) belirlenmiştir. Yan etki olarak majör kanamalar değerlendirildiğinde rivaroksabanın varfarinle benzer olduğu; intrakraniyal kanama ve ölümcül kanama görülme oranlarının ise varfarin grubuna göre rivaroksaban grubunda daha az olduğu saptanmıştır.

Direkt selektif faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban AF hastalarında, iskemik inmeyi önlemeye 2011 yılında FDA tarafından onaylanan ikinci ilaçtır.

2.3. ARISTOTLE Çalışması (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation):

Direkt faktör Xa inhibitörü olan bir diğer ajan Apiksaban'ın etkinliği randomize, çift kör ARISTOTLE çalışması ile araştırılmıştır (9). Bu çalışmada nonvalvüler AF'li, ortalama CHADS₂ skoru 2,1 olan, 18.201 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bir gruba apiksaban 5 mg günlük iki dozda ve diğer gruba INR değeri 2-3 arası olacak şekilde varfarin tedavisi uygulanmıştır. Hastalar ortalama 1,8 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda günde iki kez 5 mg apiksabanın, iskemik inme ve sistemik emboliyi önlemede, varfarine göre daha üstün olduğu (yıllık %1,27'ye karşılık %1,60) görülmüştür. Kanama oranlarının da yine apiksaban grubu hastalarda daha az olduğu belirlenmiştir. (Apiksaban grubunda yıllık %2,13; varfarin grubunda % 3,09) Ayrıca intrakraniyal kanama ve mortalite apiksaban grubunda daha az saptanmıştır. Kreatinin klirensi değeri 15-29 ml/dk arasındaysa, apiksaban dozu günde iki kez 2,5 mg şeklinde ayarlanmalıdır. Ayrıca, hastanın yaşı 80'nin üzerinde ise, serum kreatinin 1,5 mg/dL'den fazla ise, vücut ağırlığı 60 kg'dan az ise ve bu üç kriterden ikisi hastada bulunuyorsa, doz azaltılması gerekmektedir. [Böbrek disfonksiyonunda NOAK kullanım ilkeleri için 5.1'e bakınız].

AF hastalarında iskemik inmenin önlenmesinde Apiksaban 2012'de FDA tarafından onay almıştır.

2.4. ENGAGE AF-TIMI 48 Çalışması (Edoxaban Once Daily to Prevent Stroke or Systemic Embolism): AF'da hastalarında varfarin

ile edoxabanın etkinlik ve güvenirlilikleri çift kör, randomize çok merkezli ENGAGE AF-TIMI 48 çalışması ile kıyaslanmıştır (10). CHADS₂ skor ortalaması 2,8 olan, 21.105 hasta çalışmaya alınmış olup, hastalar ortalama 2,8 yıl süreyle takip edilmiştir. Bir grup hastaya edoxaban günde bir defa 30 mg veya yüksek doz 60 mg şeklinde; diğer gruba ise INR 2-3 arası tutulacak şekilde varfarin verilmiştir. Çalışmanın sonucunda iskemik inme ve sistemik emboliyi önlemede her iki 30 mg ve 60 mg edoxaban dozlarının (yıllık %1,18 ve %1,61) varfarine (yıllık %1,5) benzer olduğu vurgulanmıştır. İntrakraniyal kanama ve majör kanama oranları kıyaslandığında her iki doz edoksaban grubunda varfarine göre daha düşük bulunmuştur. GİS kanaması, 60 mg edoksaban grubunda varfarin grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. 30 mg edoksaban grubu ile varfarin grubunda ise benzerdir.

AF hastalarında, iskemik inmenin önlenmesinde edoxaban kullanımı 2016 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.

Sonuç olarak; tüm bu randomize klinik çalışmalar yorumlandığında; NOAK'ların en az varfarin kadar etkili olduğu; dabigatranın 2x150 mg dozunda ve apiksabanın varfarine kıyasla iskemik inme ve tromboemboliyi önlemede daha üstün olduğu vurgulanmıştır. Genel olarak NOAK'lar hemorajik inme riskinde anlamlı bir azalmaya yol açmış, majör kanama riskinde varfarine kıyasla belirgin artışa yol açmamışlardır (11).

3. Atrial Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesinde Oral Antikoagülan Tedavi Seçimi

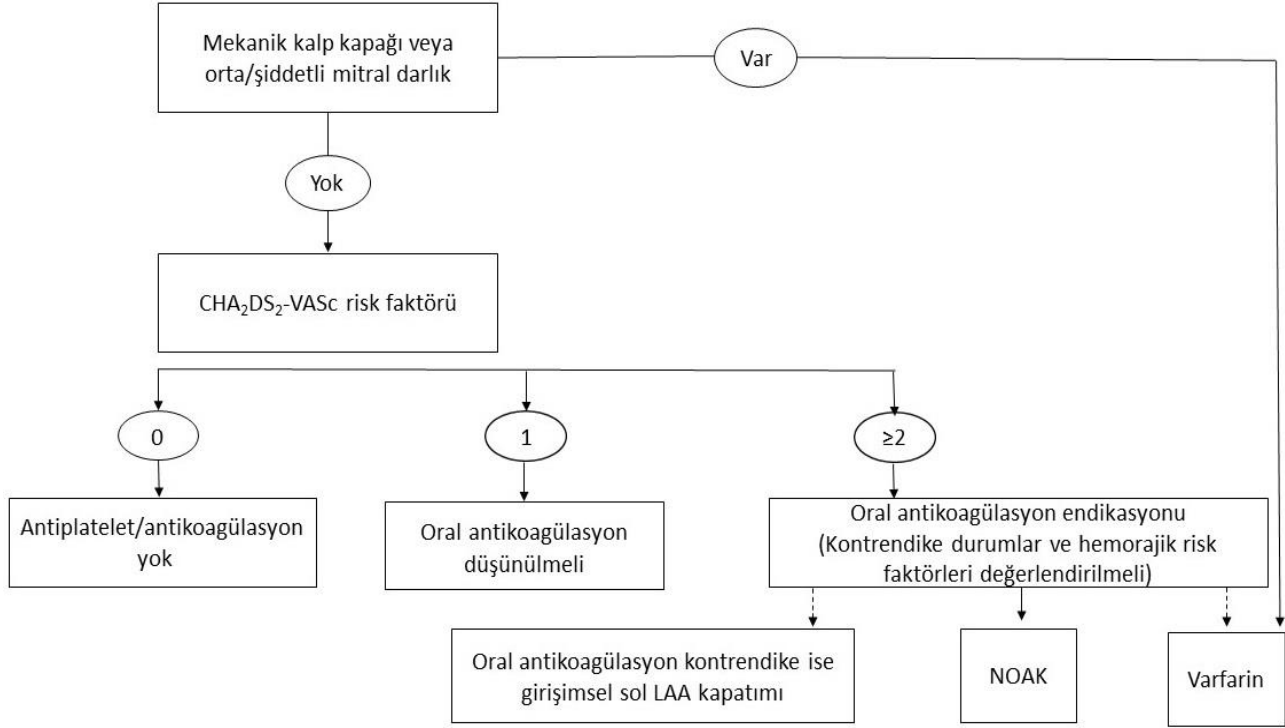
AF'li hastanın yönetiminde, inme ön planda olmak üzere embolik komplikasyonların engellenmesinde antikoagülan tedavi büyük önem taşımaktadır. İkincil koruma perspektifinde AF ilişkili rekürren inmenin önlenmesinde tüm inme hastaları, tedaviye engel bir kontrendikasyon olmadığı takdirde antikoagülan tedavi adaydır. Birincil koruma açısından da AF saptanan hastalarda antikoagülan tedavi kararının CHA₂DS₂VASc skoru (Tablo 4) ışığında verilmesi önerilmektedir (12) (Şekil 2).

Uzun yıllar vitamin K antagonistleri (VKA) ile yapılan antikoagülan tedavide ilaç yelpazesi, bir önceki bölümde detayları verilen çok merkezli çalışmalar sonucunda NOAK'ların kullanılma girmesi ile genişlemiştir.

Günümüzde EMA ("European Medicines Agency") and FDA apiksaban, dabigatran,

edoksaban ve rivaroksaban için sadece NVAF tanısı için onay vermiştir. Bu onayın temelinde mekanik protez kapak ve orta-ağır dereceli romatizmal mitral stenoz hastalarının bu

çalışmalara dahil edilmemesi olsa da valvüler ve non-valvüler kavramı klinik pratikte vitamin K antagonistleri veya NOAK tedavi seçimi aşamasında karmaşaya yol açmıştır.



Şekil 2. Klinikte antikoagulan tedavi yaklaşımları*

*2016 ESC kılavuz önerileri ışığında, Kirchhof P ve ark. 2016, adapte edilmiştir.

Tablo 4. CHA₂DS₂VASc Skoru.

Kriter	Puan	Skor	Yıllık İnme Riski	İnme rekürrensi
Kalp Yetmezliği	1	0	0-0,2	0 : Düşük risk
Hipertansiyon	1	1	0,9-1,3	1-2 : Orta risk
Yaş>75	2	2	2,2-2,9	
Diyabet	1	3	3,2-4,6	≥3 : Yüksek riski
İnme	2	4	4,8-6,7	
Vassküler hastalık	1	5	6,7-10	
Yaş 65-74 arası	1	6	9,8-13,6	
Kadın	1	7	9,6-15,7	
		8	6,7-15,2	
		9	15,2-17,4	

3.1. Valvüler ve Non-valvüler AF Tanımı:

Kalp kapak hastalığı en geniş tabiri ile dört kalp kapağından bir veya daha fazlasında hasar veya defekt olmasıdır. AF ilişkili embolik komplikasyonların engellenmesinin değerlendirildiği NOAK çalışmalarında, kalp kapak

hastalığı olarak sadece mekanik protez kapak ve orta-ağır şiddetli romatizmal mitral stenoz varlığı ortak bir dışlama kriteri olmuştur; buna karşılık çalışmaların farklı hasta alım kriterleri ışığında çeşitli kalp kapak hastalığı olan hastaların azımsanmayacak bir kısmında mevcut idi (%13-

26) (13). Klinik pratikte de AF hastalarının yaklaşık %60'ında eşlik eden bir kalp kapak hastalığı mevcuttur (14).

Valvüler ve nonvalvüler AF çeşitli kılavuzlarda farklı tanımlamalarla yer almış ve yıllar içerisinde bu tanımlamalar değişiklik göstermiştir. ACC ("American College of Cardiology")/AHA ("American Heart Association")/ESC 2001 kılavuzunda NVAF romatizmal mitral veya prostetik kalp kapak hastalığı olmaksızın ritim bozukluğu olarak ifade edilmiştir (15). 2006 güncellemesinde mitral kapak tamiri olmaksızın gelişen AF'ler de bu tanıma dahil edilmiştir. ACC/AHA/HRS ("Heart Rhythm Society") 2014 kılavuzunda NVAF, romatizmal mitral stenoz, mekanik veya biyoprostetik kalp kapak değişimi veya mitral kapak tamiri olmaksızın saptanan AF olarak tarif edilmiştir (16). ESC valvüler AF için romatizmal kapak hastalığı (ön planda mitral stenoz olmak üzere) veya protez kapak varlığında gelişen AF tanımını kullanmış, takiben 2016 yılından itibaren valvüler kavramının yaratmış olduğu karmaşadan

dolayı rehberlerinde özgül patolojiyi refere ederek kalp kapak hastalığı terminolojisini kullanmaya başlamıştır (7,12). ACCP, nonromatizmal AF ile NVAF kavramlarını eş anlamlı kullanmıştır (17). NVAF'ı valvüler AF'den ayırabilmek adına "mekanik ve romatizmal mitral valvüler AF" (MARM-AF) tanımlaması terminolojik bir öneri olarak literatürde yer bulmuştur (18).

NOAK tedavisinin AF zemininde özgül olarak NVAF hasta alt grubunda kullanımının gündeme gelmesi ile valvüler/non-valvüler AF ayrımı için daha net ve global olarak kabul gören bir tanım getirme gereksinimi ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda EHRA ("European Heart Rhythm Association") önderliğinde 2017 yılında bir konsensus dokümanı yayınlanarak, kullanılacak antikoagülan tipinin ön plana alındığı bir fonksiyonel sınıflama yapılmıştır (Tablo 5) (13). Bu sınıflamada da vurgulandığı üzere mekanik protez kalp kapağı olan ve orta-ağır derecede romatizmal mitral stenozu (Tablo 6) olan AF hastaları dışındaki tüm AF hastaları uygun endikasyonlar dahilinde NOAK tedavisi alabilirler (19).

Tablo 5. AF için EHRA Sınıflaması.

EHRA tip 1; Vitamin K antagonisti tedavi gerekliliği olan valvüler AF hastaları

- Mitral stenoz (orta-ağır, romatizmal kaynaklı)
- Mekanik prostetik kapak replasmanı

EHRA tip 2; Vitamin K antagonisti veya NOAK tedavi gerekliliği olan valvüler AF (CHA₂DS₂VASc skor kriterleri ışığında) hastaları

- Mitral regurjitasyon
- Mitral kapak tamiri
- Aort stenozu
- Aort regurjitasyonu
- Trikuspid regurjitasyonu
- Trikuspid stenozu
- Pulmoner regurjitasyon
- Pulmoner stenoz
- Biyoprostetik kapak replasmanı
- Trans-aortik valv intervansiyonu (TAVI)

Tablo 6. Mitral stenoz şiddet derecelendirilmesi.

	Ortalama gradient (mmHg)	Pulmoner arter sistolik basınç (mmHg)	Kapak alanı (cm ²)
Hafif	<5	<30	>1,5
Orta	5-10	30-50	1-1,5
Ağır	>10	>50	<1,0

3.2. AF'ye Eşlik Eden Kalp Kapak Hastalığı Trombogeneze Nasıl Etki Eder? NVAF hastalarında trombüs oluşumunun, tabloya kalp kapak hastalığı eşlik edenlerden daha farklı olabileceği hipotezi mevcuttur. AF hastalarında trombogeneze oluşum mekanizmasında Virchow triadının kan akım değişiklikleri, endokardiyal hasar ve kan elementlerinin değişimi faktörleri rol

alır. Bununla birlikte AF hastalarında mekanik kalp kapağı varlığı, mitral stenoz ve sol atrial dilatasyon olması tromboemboli oluşumunu artırır. AF hastalarında tipik olarak trombüs sol atrial apendikte gelişir. Mekanik prostetik kalp kapağı olanlarda ise trombüs genelde protez üzerinde veya sol atriumda protez nedeniyle ortaya çıkan nonfizyolojik kan akım paterni sonucunda

gelişir (20). İlâveten yabancı bir cisim olarak düşünülebiyecek kalp kapakçığının intrinsik yolu kullanarak trombogenezini aktive etmesi de ilave bir mekanizma olarak düşünölmektedir. Biyoprostetik kalp kapakları olan hastalarda tromboz riski daha düşöktür ama bu risk asla sıfır değildir. Bu hastalarda tromboz riski eşlik eden AF veya mitral stenoz ile artar. Domuz kalp kapağı olanlarda perikardiyal kapağa göre daha yüksek tromboz riski vardır (21). Kesin mekanizma net olmamakla birlikte mitral stenoz varlığı da tromboz riskini artırır; buradaki muhtemel etken sol atriumda kan akımının bozulması olarak düşünölmektedir (22).

3.3. Mekanik ve Biyoprostetik Kapak Replasmanında NOAK Kullanımı: NOAK kullanımı ile ilgili faz III klinik çalışmaların hepsinde mekanik kalp kapak replasmanı yapılan hastalar dışlanmıştır. Ancak hem apiksaban hem de dabigatranın domuzlar üzerindeki preklinik çalışmalarında bileaflet mekanik aort kapak implantasyonunda trombüs boyutunda belirgin küçölme sağlamaları yanı sıra varfarine göre kanama gelişiminin az olduğu gösterilmiştir (23,24). Bu verilere dayanılarak yapılan RE-ALIGN (“Randomized Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran Etxilate in Patients after Heart Valve Replacement”) çalışmasında mekanik bileaflet mitral veya aortik kapak uygulanan hastalarda dabigatran ve varfarin kıyaslanmıştır. Dabigatran tedavisinin koruyucu etkinliği ve güvenilirliği üzerine olumsuz verilerin elde edilmesi ile çalışma erken sonlandırılmak zorunda kalınmıştır. Bu veriler ışığında günümüzde mekanik kalp kapağı olan AF hastalarında varfarin tek oral antikoagölân tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır (25).

Mekanik kapak ile edilen bu olumsuz tecrübeye karşın, biyoprostetik kapak varlığında NOAK tedavisi daha ümit vaat edici bulgular sunmaktadır. NOAK’ların biyoprostetik kapağı olan hastalara özğü çalışmalarından DAWA (“Dabigatran Versus Warfarin After Bioprosthesis Valve Replacement for the Management of Atrial Fibrillation Postoperatively”) çalışması katılımın yetersiz olmasıyla nedeniyle durdurulmuştur. Buna karşın, ARISTOTLE ve ENGAGE AF-TIMI-48 çalışmaları biyoprostetik kapak varlığını bir dışlama kriteri olarak kabul etmediğinden bu hastalara yönelik alt grup analizleri yapma şansını sunmuştur. ARISTOTLE çalışmasında 104, ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasında da 191

biyoprostetik kapak hastası NOAK ve varfarin gruplarına randomize edilebilmiş, inme ve sistemik emboli sayısının az olduğu bu sınırlı analizlerde varfarin ve NOAK arasında etkinlik ve güvenilirlik açısından belirgin farklılık saptanmamıştır (13,26). Yakın zamanda biyoprostetik aort kapak replasmanı yapılanlarda antiplatelet tedavi ve antikoagölasyon (varfarin ve NOAK) tedavilerini karşılaştıran bir meta-analizde de inme, tromboembolizm veya mortalite açısından tedaviler arasında farklılık saptanmamıştır (27). Bu bilgiler ışığında, biyoprostetik kapak varlığının eşlik ettiği AF olgularını EHRA-2 grubu AF olarak sınıflayan EHRA, cerrahinin üzerinden en az 3 süre geçmiş ise ve biyoprostetik kapak romatizmal mitral kapak hastalığı nedeniyle konmadı ise NOAK tedavisini varfarine alternatif bir tedavi olarak önermektedir (4). Yine, az sayıda olmakla beraber apixaban, edoxaban ve rivaroxaban çalışmalarında kapak onarımı öyküsü olan hastalardan elde edilen bilgiler ışığında da bu hasta grubu NOAK tedavisi açısından uygun kabul edilen diğer bir hasta grubu olarak öne çıkmaktadır.

3.4. Kalp Kapak Hastalığı Olan AF Hastalarında NOAK Kullanımı: Hiçbir randomize çalışmaya konu olmamış orta-ağır şiddette mitral stenoz hastalarını bir kenara bırakacak olursak, tüm NOAK çalışmaları belirli oranlarda kalp kapak hastalığı eşlik eden AF hastalarını NOAK ve varfarin tedavisi bağlamında karşılaştırmışlardır. Kalp kapak hastalığı açısından dahil edilen en sık hasta grubu orta veya ağır şiddette mitral yetmezlik hastaları olmuştur (13); bunu sırası ile aort yetmezliği, aort stenozu ve hafif şiddette mitral stenozu olan hastalar izlemiştir.

ARISTOTLE, RE-LY, ENGAGE AF-TIMI 48 ve ROCKET AF çalışmalarının kalp kapak hastalığı olan bireylere yönelik alt grup analizlerinde NOAK etkinliği ve güvenilirliği kalp kapak hastalığı olmayanlarla kıyaslandığında benzer sonuçlar elde edilmiştir (18,28-30). Bu dört çalışmada da AF ve kalp kapak hastalığı olan hastaların daha sıklıkla kadın oldukları, geçmişlerinde kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü veya koroner arter hastalığı olan persistent AF’li bireyler oldukları görölmektedir. Kapak hastalığı olmayan bireyler ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda inme veya sistemik embolizm, mortalite, majör kardiyovasküler olay ve majör kanama varlığı

dikkati çekmektedir. Ancak bu farklılıklar NOAK veya varfarin tedavisi gruplarında benzer şekilde izlenmiş ve etkinlik/güvenilirlik bağlamında ana çalışma sonuçlarında bir farklılık ortaya koymamıştır. Tüm bu bilgiler ışığında EHRA-2 grubu AF kapsamında ele alınan bu valvüler patolojilerde, AF varlığı durumunda NOAK tedavisi bir alternatif olarak ön plana çıkmaktadır.

Yakın zamanda Kim ve ark. tarafından NOAK'ların mitral stenoz hastalarındaki etkinliği 2230 AF hastasında retrospektif olarak değerlendirilmiştir (31). Endikasyon dışı olarak takip eden doktorları tarafından NOAK kullanan mitral stenoz hastalarında tromboembolik olay oranı yıllık %2,2 iken varfarinde bu oran %4,2 (HR 0,28, 95%GA; 0,18-0,45) olarak saptanmıştır. Stenozun derecesinin değerlendirilmemesi ve retrospektif dizaynı nedeniyle ciddi kısıtlılıkları olsa da bu çalışma doğal kapak varlığında mitral stenoz hastalarında NOAK tedavisinin etkinliğine ve güvenilirliğine yönelik randomize çalışma ihtiyacına dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak güncel Avrupa ve Amerika tedavi rehberleri mekanik protez kapak ve orta-ağır dereceli mitral stenoz hastaları haricinde, başka bir ifade ile antikoagülan tedavinin gerek NOAK gerekse varfarin ile yapılabileceği hastalarda, NOAK tedavisini ilk tercih antikoagülan tedavi yöntemi olarak önermektedirler ("Sınıf I, Kanıt seviyesi A") (5,12). Mekanik kapak ve orta-ağır dereceli mitral stenoz hastalarında ise varfarin tek seçenek antikoagülan olarak ön plana çıkmaktadır ("Sınıf I, Kanıt seviyesi B"). Bu hastalarda NOAK tedavisi önerilmemektedir; mekanik kapak için Avrupa rehberi tüm NOAK'lar bağlamında "Sınıf III, Kanıt seviyesi B", Amerika rehberi ise sadece dabigatran için "Sınıf III, Kanıt seviyesi B-R" önerisi vermektedir; orta-ağır derece mitral stenoz için öneri sadece Avrupa rehberi'nde bulunmaktadır ("Sınıf III, Kanıt seviyesi C").

4. Atriyal Fibrilasyonda İnme Profilaksisi Dışında NOAK Kullanımı

4.1.Serebral Venöz Trombozda NOAK Kullanımı: AHA 2011 kılavuzu serebral ven trombozu (SVT) tedavisinde antikoagülan kullanımını önerirken, NOAK kullanımını desteklememektedir (32). Avrupa İnme Organizasyonunun 2017 yılında güncellenen kılavuzu da elde yeterli veri olmaması nedeniyle SVT'de NOAK kullanımını önermemektedir (33,34).

RE-SPECT CVT çalışması SVT'de dabigatran ile varfarinin etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırmıştır. 120 vaka üzerinde yürütülen çalışmada her iki grupta da venöz trombotik olayların tekrarlamadığı ve her iki grupta az sayıda major kanamalarla karşılaşıldığı bildirilmiştir (35). Lee ve arkadaşlarının yayınladıkları bir meta-analizde; 151 NOAK (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban) 261 VKA kullanan hasta 3-11 ay süreyle izlenmiştir. NOAK'ların parsiyel/tam rekanalizasyon açısından VKA ile benzer etkinlik gösterdiği saptanırken; istatistiksel anlamlı farklılığa ulaşmasa da NOAK kullanan hastalarda kanama oranları daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar SVT tedavisinde NOAK'ların VKA'ya etkin ve güvenli bir alternatif olduğunu düşündürse de randomize kontrollü çalışmaların sonuçlanmasını beklemenin uygun olacağı belirtilmiştir (36).

4.2. Servikal Arter Diseksiyonlarında

NOAK Kullanımı: Servikal arter diseksiyonuna bağlı gelişen iskemik inmelere korunmada NOAK'ların etkinliği iki çalışmada standart antitrombotik tedavilerle karşılaştırılmıştır. İlk çalışmada NOAK'ların standart antitrombotik tedavilerle benzer oranda iskemik ama daha düşük oranda hemorajik komplikasyon oluşturduğu bildirilmiştir. Ancak, bir çalışmada konvansiyonel antiplatelet ya da antikoagülan tedavilere oranla daha yüksek oranda radyolojik kötüleşmeye yol açtığı ortaya konulmuştur (37). İkinci çalışma ise iskemik inme şiddet ve rekanalizasyon oranları açısından NOAK ve VKA arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar olmadığını ortaya koymuştur (38).

Her ne kadar NOAK'ların servikal arter diseksiyonuna bağlı gelişen inmelere alternatif olabileceği düşünülse de bu hastalarda NOAK kullanımı ile ilgili veriler dikkatli yorumlanmalıdır; çünkü bu konuda yetersiz klinik tecrübe, düşük sayıda çalışmaya katılan hasta ve randomize olmayan tedavi yaklaşımları mevcuttur (39,40).

4.3. Antifosfolipid Sendromunda NOAK

Kullanımı: Antifosfolipid sendromlarında (APS) NOAK kullanımının etkinlik ve güvenilirliği konusundaki bilgiler sınırlıdır. 728 hastanın dahil edildiği bir derlemede, NOAK kullanan hastalarda yıllık tromboz riskinin %11 civarında olduğunu bildirmiştir. RAPS çalışması antikoagüle edilmeyen ya da subterapötik olarak antikoagüle edilen 116 hastada tek ya da rekürren venöz tromboembolik (VTE) olayı takiben günde bir kez 20 mg

rivaroksabanla varfarinin (INR: 2,0-3,0) etkinliğini karşılaştırmış ve 7 aylık izlem süresince her 2 grupta da trombotik olay ya da kanama görülmemiştir (41). APS'li hastalarda 3 randomize kontrollü çalışmada ise dabigatran ile varfarin arasında etkinlik açısından farklılık saptanmamıştır. EULAR ("European League Against Rheumatism") 2019 kılavuzu erişkin APS'li hastalarda triple antifosfolipid antikor pozitifliği nedeniyle yüksek rekürrens riski taşıyan hastalarda rivaroksaban kullanılmamasını ve NOAK'ların sadece etkin tedavi uyumuna rağmen hedef INR değerlerine ulaşamayan ya da VKA kullanımının kontrendike olduğu hastalarda tercih edilmesini önermektedir. EULAR kılavuzu ayrıca VKA tedavisine kötü uyum ya da INR monitorizasyonundaki sorunlar nedeniyle VKA'dan NOAK'lara dönülmemesini de önermektedir (42).

Antifosfolipid antikor laboratuvar fenotipinin yanı sıra APS'nin klinik heterojenitesinin de göz önüne alındığı, tromboz tipine göre optimal NOAK dozunun belirlendiği çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir. Faz 2/3 RISAPS çalışması günde 2 kez 15 mg rivaroksabanla hedef INR değeri 3.5 civarında olan varfarin kullanan inmeli hastalarda tedavinin etkinliğini belirlemeyi hedeflemektedir (43).

4.4. Kanser Hastalarında NOAK Kullanımı:

Kanser ilişkili inme nadir görülmeyen bir durumdur ve bazı hastalarda serebral enfarkt kanser tanısı konulmadan önce gelişir. Kanserli hastalarda NOAK kullanımının önerilmediği ve kanser tanısı olan AF'li hastaların klinik çalışmalara dahil edilmediği de bilinmektedir (44). Taiwan'da 672 kanser tanılı hasta üzerinde yürütülen bir çalışmada varfarine kıyasla NOAK kullanan hastalarda iskemik inme/sistemik emboli ve major kanama oranlarının belirgin derecede düşük olduğu ve bir yıllık süreçte hiçbir hastada intraserebral kanama gelişmediği bildirilmiştir. İki grup arasında 6-12 ay içerisinde gastrointestinal kanama, akut miyokard enfarktüsü ve herhangi bir nedenli ölüm açısından farklılık olmadığı belirtilmiştir (45).

4.5. Gebelikte NOAK Kullanımı: Toplam 357 gebenin incelendiği bir çalışmada NOAK kullananların %48.9'unda canlı doğum, %22.6'sında düşük ve %28.5'inde elektif gebelik sonlandırma yoluna gidildiği görülmüştür. Fetal anormallikle %5 oranında karşılaşıldığı ve bunun

%2'sinin embriyonopati olarak tanımlandığı ifade edilmiştir. Düşük sayıdaki vaka ve verilerin yetersiz olması nedeniyle NOAK'ların hamilelikte yüksek embriyonopati riski taşıyıp taşımadığı ve NOAK kullanımının gebeliğin sonlandırılmasında bir endikasyon olarak kabul edilip edilmediğinin bilinmediği ifade edilmektedir. Yeterli etkinlik ve güvenilirlik verisi olmaması nedeniyle NOAK'ların gebelik ve aynı zamanda emzirme döneminde kullanılması önerilmemektedir (46).

4.6. Kaynağı Belirlenemeyen Embolik İnmelerde NOAK Kullanımı: Kaynağı belirlenemeyen embolik inme ("ESUS") kavramı, embolik olduğu düşünülen ancak yapılan etiyolojik araştırmalarda kardiyak emboli kaynağı saptanamayan, enfarkt alanını besleyen damarlarda %50 veya üstünde intrakraniyal ve/veya servikal lümen darlığı olmayan non-laküner kriptojenik inmeler olarak tanımlanmıştır (47-49).

İki randomize çalışma ile NOAK'ların ESUS'larda koruyuculuğu aspirinle karşılaştırılmıştır. NAVIGATE ESUS çalışmasında ESUS'larda rivaroksaban (15mg/gün) ile aspirinin (100 mg/gün) etkinliği ve güvenirliliği karşılaştırılmıştır. Çalışma 11. ayında rivaroksaban grubunda yüksek kanama oranları ve hemorajik inme görülmesi nedeniyle erkenden sonlandırılmıştır (50). RESPECT-ESUS çalışmasında ESUS'larda Dabigatran (110-150 mg günde 2 kez) ile aspirinin (100 mg/gün) etkinliği ve güvenirliliği karşılaştırılmıştır. Dabigatran grubunda yıllık inme sıklığı %4.1, aspirin grubunda %4.8 saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Major kanama oranları ve hemorajik inme oranları arasında anlamlı fark gözlenmemiş ve ESUS hastalarında Dabigatranın aspirine üstünlüğü gösterilememiştir (51). Apiksaban ile aspirinin karşılaştırıldığı devam eden iki randomize kontrollü çalışma olan ATTICUS ve ARCADIA çalışmalarının ESUS'larda NOAK'ların etkinliği ile ilgili yeni yaklaşımlar sağlayabileceği düşünülmektedir (52,53).

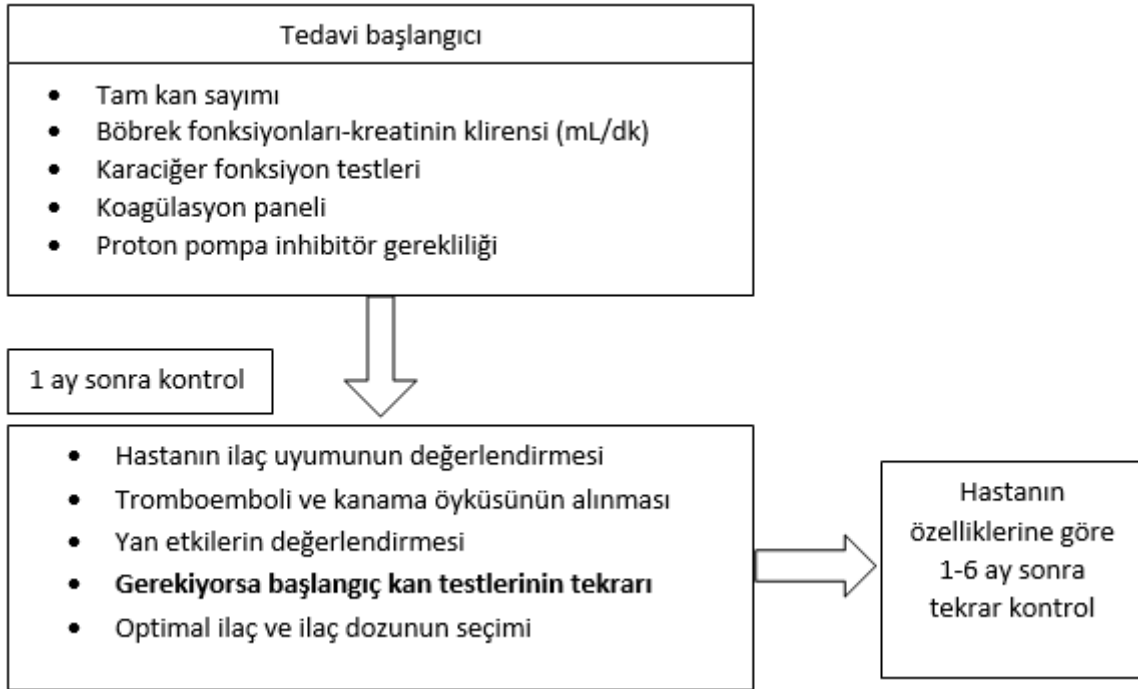
5. NOAK Başlamadan Önce Laboratuvar

NOAK grubu ilaçların dozu hastanın yaşı, vücut ağırlığı, böbrek fonksiyonları, kullandığı diğer ilaçlar ve kanama riski yaratan durumlar dikkate alınarak belirlenmelidir. Bu nedenle, NOAK tedavisi başlanmadan önce hastalardan tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri

ile koagülasyon paneli istenmelidir (4,5,54,55). Ayrıca AF'ye yol açabilecek durumların da değerlendirilmesi açısından kanda tiroid fonksiyon testlerinin ve elektrolitlerin de görülmesi önemlidir. Tam kan sayımında trombositopenisi ($<50 \times 10^3/\text{mm}^3$) ve ciddi anemisi olan hastalarda tedavi ertelenmelidir. Trombosit sayısı $<100 \times 10^3/\text{mm}^3$ olan hastalarda NOAK kullanımına multidisipliner karar verilmelidir.

NOAK başlanan hastaların ilk klinik kontrolü bir ay sonra yapılmalıdır. Daha sonraki kontroller ise hastanın bireysel özellikleri dikkate alınarak, 1-6 ay aralarla ve düzenli olarak yapılmalıdır (4).

Hastanın daha sık takip gerektiren bir durumu yoksa yılda en az bir defa böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile tam kan sayımının görülmesi gereklidir. Her kontrolde hastanın NOAK ilacını düzenli kullanıp kullanmadığı, tromboembolik ve hemorajik olay öyküsü, ilaç yan etkileri, kullandığı diğer ilaçlar sorgulanmalı ve hastanın kanama riski tekrar değerlendirilmelidir. Hastaların takipleri hasta özelinde bireyselleştirilmelidir. NOAK alan hastalarda protrombin zamanı, INR gibi pıhtılaşma testlerinin takibi gereksizdir ve yanıltıcı olabilir (56,57) (Şekil 3).



Şekil 3. NOAK alan hastanın ilk değerlendirmesi ve kontrol vizitleri.

5.1. Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda NOAK Kullanımı: Farklı oranlarda olmakla birlikte NOAK'ların tümü böbreklerden atılım gösterir (Dabigatran %80, edoksaban %50, rivaroksaban %35 ve apiksaban %27 oranında) (58). Böbrek fonksiyonları bozuk olan veya takipte bozulan hastalarda kanama riskini azaltmak için ilaç seçiminin veya dozunun değiştirilmesi gerekebilir. Özellikle yaşlı hastalarda yetersiz sıvı alımı, diüretik kullanımı ve ilaç etkileşimleri gibi nedenlerle böbrek fonksiyonları hızla bozulabilir. Ayrıca AF'li hastalarda böbrek fonksiyonlarının daha sık bozulduğu bilinmektedir. Bu açıdan NOAK

kullanan hastaların risk profili dikkate alınarak yılda en az bir defa ve gerekiyorsa daha sık böbrek fonksiyonları değerlendirilmelidir (4). Yaşı ≥ 75 olan, kırılğan olan veya özellikle dabigatran kullanan hastalarda ilk böbrek fonksiyon kontrolünün en geç 6 ay sonra yapılması gerekir. Kreatinin klirensi (CrCl) ≤ 60 mL/dk olan hastalarda kontrol zamanı CrCl düzeyi 10'a bölünerek planlanabilir (4). Örneğin; CrCl 30 mL/dk olan bir hastada kan kontrolü en geç 3 ayda bir yapılmalıdır.

Böbrek fonksiyonlarını belirlemek için Cockcroft-Gault formülüyle hesaplanan kreatinin

klirensi (CrCl, mL/dk) kullanılması önerilmektedir (59). NOAK'ların varfarinle karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda CrCl <30 mL/dk ve apiksabanla ilgili olarak da CrCl<25 mL/dk olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır; bu nedenle ileri ve son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCl<25-30 mL/dk) NOAK kullanımıyla ilgili veriler de kısıtlıdır (6,8-10). Edoksaban kan düzeyinin ve etkinliğinin CrCl artışı (CrCl>95 mL/dk) ile azaldığına dair sonuçlar var olup ve bu hastalarda farklı bir NOAK tercih edilebilir (10). Böbrek fonksiyonları orta derecede bozuk (CrCl 30-50 mL/dk) olan hastalarda NOAK ların etkinliği ve güvenliği CrCl>50 mL/dk olan hastalardaki ile benzerlik göstermektedir (60). İleri ve son evre böbrek yetmezliği (CrCl <25-30 mL/dk) olan veya hemodiyalize giren hastalarda NOAK kullanımıyla ilgili henüz yeterli klinik veri yoktur (6,8-10).

Hemodiyaliz hastalarında apiksabanın varfarinle aynı etkinliğe sahip, ancak daha az kanama yaptığına dair retrospektif araştırma sonuçları vardır, ancak bu konuda randomize çalışmaların sonuçlanması beklenmelidir (60,61). Amerika Birleşik Devletleri'nde hemodiyaliz hastalarında apiksabanın 2x5 mg kullanımı ruhsat almakla birlikte, Avrupa'da CrCl ≤15 mL/dk olan veya hemodiyalize giren hastalarda NOAK kullanımı onaylanmamıştır. Böbrek transplantasyonu olan hastalarda da yeterli kanıt olmamakla birlikte, NOAK kullanımına ve dozuna transplante böbreğin CrCl'i hesaplanarak karar verilmeli ve bu hastalarda kullanılan ilaçlarla etkileşim göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak; NOAK seçimi ve ilaç dozu belirlerken hastaların CrCl düzeyleri ve komorbid durumları mutlaka dikkate alınmalıdır (Tablo 7).

Tablo 7. Kreatinin klirensine göre önerilen NOAK dozları.

NOAK	CrCl (>50 mL/dk)	CrCl (30-50 mL/dk)	CrCl (15-29 mL/dk)	CrCl (<15 mL/dk)
Dabigatran	2x150 mg	2x110 mg / 2x150 mg*	Yeterli veri yok	Yeterli veri yok
Rivaroksaban	20 mg	15 mg	15 mg	Yeterli veri yok
Apiksaban	2x5 mg**	2x5 mg **	2x5 mg**	Yeterli veri yok
Edoksaban	60 mg*	30 mg	30 mg	Yeterli veri yok

*Dabigatran dozu, hastanın tromboemboli ve kanama riski bireysel değerlendirilerek belirlenmelidir.

**Kriterlerden (hasta yaşı ≥80, vücut ağırlığı ≤60 kg, kreatinin ≥1.5 mg/dl) ikisi varsa 2x2.5 mg'a geçilmelidir.

+Vücut ağırlığı <60 kg olan veya fosforile glikoprotein inhibitörü kullananlarda 30 mg'a geçilmelidir.

5.2. Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalarda

NOAK Kullanımı: Karaciğer hastalığı artmış kanama riski ile ilişkilidir, aynı zamanda trombotik olaylara da yatkınlığı artırmaktadır. NOAK kullanan hastalarda yılda en az bir defa karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir (4). Siroz gibi önemli aktif karaciğer hastalığı olan, karaciğer enzim seviyeleri normalin iki katı veya daha yüksek, bilirubin değeri normalin 1,5 katı veya üzerinde olan hastalar NOAK çalışmalarından çıkarılmıştır. ^{6,8-10} Bu nedenle, bu hastalardaki tedavi yan etkileriyle ilgili bilgilerimiz sınırlıdır.

NOAK'ların hepsi karaciğer hastalığı ile ilişkili koagülopatisi veya Child-Pugh sınıflamasına göre C düzeyinde (10-15 puan) sirozu olan ve kanama riski bulunan hastalarda kontrendikedir (Tablo 8) (4). Trombosit sayısı <70x10³ olan hastalarda NOAK başlanmamalıdır. Child B sirozu (7-9 puan) olan hastalarda rivaroksaban kullanılmamalıdır, diğer NOAK'lar ise temkinli kullanılmalıdır (62,63). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda multidisipliner bir ekiple (hepatolog ve hematolog dahil) NOAK'ların başlatılması ve devam edilmesi en uygundur.

Tablo 8. Child-Pugh sınıflaması (A:1-6 puan, B:7-9, C:10-15).

	1 puan	2 puan	3 puan
Ensefalopati	-	Evre 1-2 (tedavi ile düzelen)	Evre 3-4 (dirençli)
Assit	-	Hafif (diüretik yanıtı)	Orta-Ciddi (diüretik yanıtı)
Bilirubin	<2 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL
Albumin	>3.5 g/dL	2.8-3.5 g/dL	<2.8 g/dL
INR	<1.7	1.71-2.30	>2.30

6. Tüple Beslenen Hastalarda NOAK Kullanımı

Nöroloji servislerinde ve/veya Nöroloji Yoğun Bakımlarda beslenme tüpü ile beslenen hastalar, ilaçlarını da bu yolla alırlar. İlaçların solid yapıdaki oral formülasyonlarının ezilerek, besinlerin içerisinde ya da suda çözündürülerek nazogastrik (NG) tüp aracılığı ile uygulanabilir olması oldukça önem teşkil etmektedir (64). NOAK'ların tüple verilmesi durumunda farmakokinetik özelliklerinde etkilenmeler olabilir (65). Biyoyararlanım, sistemik etki yapması için verilen bir ilaçtan vücudun ne kadar "yararlandığını" gösteren somut bir ölçüdür. Farmakokinetik ve biyoyararlanım açısından üç parametreye bakılır.

Bunlar C_{max} (sistemik dolaşımdaki en yüksek ilaç konsantrasyon), t_{max} (ilacın verilişinden

sistemik dolaşımdaki konsantrasyonunun doruğa çıkmasına kadar geçen zaman) ve $EAA=AUC$ (plazma konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alan) (66).

6.1. Dabigatran: Kapsül içerisinde ilaç tartarik asitle kaplı granüller bulunmaktadır. Tartarik asit sayesinde asidik bir mikroçevre oluşturularak ilacın absorpsiyon ve dissolüsyonu artmış olur. Dabigatran açılmamış kapsüllü hali ile yutulduğunda oral biyoyararlanımı %3 ve %7 arasında iken kapsülün açılması halinde bu biyoyararlanım %75'lere çıkmaktadır. Kapsülün açılması sonucu biyoyararlanımın artması kanamaya yol açabilir (67). Özetle kapsüller oral alınmalıdır. Kapsül açılmamalıdır veya ezilmemelidir. Enteral beslenme tüpünden verilmemelidir (Tablo 9) (68).

Tablo 9. NOAK'ların özellikleri ve enteral beslenme tüpleri ile uygulamaları (64,70,78).

İlaç	Formülasyon	Etki mekanizması	Ezilerek NG/G ile uygulama	Kullanım şekli	Notlar
Dabigatran (Pradaxa®)	Pelletlerle doldurulmuş kapsüller 75, 110, 150 mg	Direkt trombin inhibitörü	Hayır	Kapsül açılmadan tüm olarak yutulmalı	Kapsül açıldığında biyoyararlanımı %75 artar
Rivaroksaban (Xarelto®)	Film kaplı tablet 10, 15, 20 mg	Faktör Xa inhibitörsiyonu	Evet	50 mL steril su veya elma püresi içinde stabildir.	Besinlerle alınınca biyoyararlanımı artar Postpilorik uygulama önerilmez.
Apixaban (Eliquis®)	Film kaplı tablet 2,5, 5 mg	Faktör Xa inhibitörsiyonu	Evet	60 mL %5 dextroz ile süspansedilmelidir.	Ezilerek besinlerle alınınca biyoyararlanımı azalır
Edoksaban (Lixiana®)	Film kaplı tablet 30, 60 mg	Faktör Xa inhibitörsiyonu	Evet	Steril su veya elma püresi içinde stabildir.	Ezilerek veya besinlerle alınınca biyoyararlanımı benzerdir

NG, nazogastrik beslenme tüpü; G, gastrik beslenme tüpü; NOAK, Non-vitamin K oral antikoagülan.

6.2. Rivaroksaban: Film kaplı tabletler olduğu için ezilebilir. Farmakokinetik açıdan rivaroksabanın mutlak biyoyararlanımı doza bağımlıdır. Örneğin 2,5 ve 10 mg için gıdalardan etkilenmeyen %80-%100'lük biyoyararlanımı vardır. Açlık sonrası alınan 20 mg için ise mutlak biyoyararlanım % 66'dır. Gıdalarla alınan 20 mg rivaroksabanın biyoyararlanımı artar. Yani EAA ve C_{max} değerleri sırasıyla %39 ve %76 oranlarında artar. Rivaroksabanın 15 ve 20 mg'lık dozlarının gıda ile alınması önerilir. Rivaroksaban 15mg-20 mg ezilerek 50 mL suda süspansedilip uygulamanın arkasından hızla enteral beslenme yapılması önerilir. Ancak 2,5 mg ve 10 mg tabletlerin biyoyararlanımını artırmak için enteral beslenmeye gerek yoktur. Ezilmiş tabletler su veya elma püresi içinde 4 saat boyunca bozulmadan kalır. Ezilen tabletler polivinil klorür veya silikon NG tüplere yapışmaz (69). Rivaroksabanın

midenin distaline uygulanmasından kaçınılmalıdır. Bu durumda rivaroksaban sadece NG tüp veya gastrik tüp ile alınmalıdır. Özetle rivaroksabanın gıdalarla birlikte alınması biyoyararlanımını artırır. Beslenme tüpünün midede olması şartı ile ezilerek verilebilir.

6.3. Apiksaban: Film kaplı tabletlerdir. Biyoyararlanımı %50'dir. Apiksaban tablet ezilip verildiğinde biyoyararlanımında oral alıma göre değişim olmaz. Ancak ezildikten sonra 30 gr elma püresi ile verildiğinde C_{max} ve EAA değerleri sırasıyla %20 ve %16 oranında oral alıma göre biyoyararlanımında azalma gözlenir. Üretici ezilerek verilen ilacın 60 mL %5 dekstrozu solüsyon içinde süspansedilerek NG tüpten verilmesini önermektedir (70). Ezilmiş tabletler su veya elma püresi içinde 4 saat boyunca bozulmadan kalır. Özetle, NG'den verilecekse %5 dekstrozu ile süspansedilerek verilmelidir.

Beslenme destek ürünleriyle birlikte verildiğinde biyoyararlanımında azalma görülür.

6.4. Edoksaban: Film kaplı tabletlerin biyoyararlanımı %62'dir. NG tüpten ezilerek verilebilir. Besinlerle ezilerek alınması halinde edoksabanın biyoyararlanımı oral alınması ile benzerdir. Tablet ezilmesi halinde dahi biyoeşdeğerlik için uygun aralık olan %80-%125 aralığındadır. Yani C_{max} ve EAA değerleri etkin aralıktadır. Edoksaban polivinilklorid özellikli NG tüpe yapışmaz. Özetle edoksaban ezilip NG tüple verilebilir. Gıdalarla etkileşimi yoktur (64).

Sonuç olarak dört NOAK içinden dabigatranın tüple verilmesi önerilmez. Rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban ise NG tüp ile verilebilir. Tüple beslenmede rivaroksaban ve apiksabanın gıdalarla biyoyararlanımının değiştiği dikkate alınmalıdır. Rivaroksaban'ın emilimi asit-bağımlı olduğu için post-pilorik beslenme yapılıyor ise ilacın kullanımından kaçınılmalıdır. Apiksaban ve edoksaban için post-pilorik beslenme ile ilgili kısıtlayıcı bir çalışma yoktur.

7. NOAK Kullanan Hastanın Periprocedürel ve Perioperatif Yönetimi

Oral antikoagülan ilaç kullananların, her yıl yaklaşık %10'unda herhangi bir nedenle cerrahi bir işlem uygulamaya ihtiyaç duyulmakta ve yapılacak bazı cerrahi işlemler öncesinde kullanılmakta olan oral antikoagülan ilaçlara ara vermek gerekmektedir (71).

Cerrahi işleme veya invazif girişime gidecek hastalarda antikoagülan tedaviye ara vermek geçici olarak tromboemboli riskini arttıracak gibi, tedaviye devam etmek de operasyonel kanama riskini artırabilir (72). Bu iki durum arasında dengeyi sağlamak, antikoagülan tedavi yönetiminde zorluk arz eder. Varfarin gibi yarılanma ömrü uzun bir antikoagülan cerrahi işlem öncesi, daha uzun bir süre ara vermek gerekir (yaklaşık 5 gün). NOAK'ların ise etkilerinin hızlı başlaması, yarılanma ömürlerinin kısa ve vücuttan eliminasyonlarının hızlı olması nedeniyle varfarine göre daha kısa süre ara vermek yeterli olur. NOAK'ların FDA tarafından onaylanmış antidotlarının olması, gelişebilecek kanama riski karşısında hızlıca tedavi etmeyi ya da acil operasyona alınacak hastalarda antikoagülan rejimin etkisinin çabuk uzaklaşmasını sağlar. İdarucizumab dabigatranın, andeksanat alfa hem apiksaban hem rivaroksabanın etkisini geri döndürmektedir (73,74). Antidot ilaçların tromboemboli riskini artırabileceği akılda

bulundurulmalıdır.

Öncelikli olarak yapılacak işlem öncesinde aşağıdaki soruları cevaplamak ve gerekli planlamaları yapmak gerekir.

- 1- Yapılacak cerrahi işlem elektif mi? acil mi?
- 2- Cerrahi işlemin tipine göre kullanılan antikoagülan tedaviye ara vermek gerekli mi değil mi?
- 3- Ara verilecekse oral antikoagülan ilaçlar, işlemten kaç gün önce kesilmeli?
- 4- Bu süreç içinde köprüleme tedavisine gerek var mı, yok mu?
- 5- Sonrasında da tekrar antikoagülan tedaviye ne zaman başlamalı?

Kişide oral antikoagülan tedavinin kesilmesi ile oluşabilecek tromboemboli riski düşük /orta /yüksek risk (Tablo 10) olarak ayrıldığı gibi, aynı sınıflama cerrahi işlemdeki kanama riskine göre de minimal (önemsiz kanama) /düşük ve yüksek riskli kanama (Tablo 11) olarak kategorize edilir.

7.1. Tromboemboli Riski Hesaplanması:

AF'si olan kişilerde yaş ve komorbid durumlara göre hesaplanır ki burada CHA_2DS_2-VAs skoru kullanılır. Ancak hastada yakın dönemde geçirilmiş inme ya da pulmoner emboli öyküsü mevcutsa yapılacak cerrahi işlemin geciktirilmesi önerilir (Tablo 10).

7.2. Kanama Riskinin Belirlenmesi:

Cerrahi işlemin tipi ve uygulanacak invazif prosedür burada önemlidir. Hastada bulunan komorbid durumlar (yaş, böbrek yetmezliği) ve hemostaza etki eden ilaç kullanımı da dikkate alınmalıdır. Yüksek kanama riski bulunan durumlarda antikoagülasyona daha uzun süreli ara verilmelidir (Tablo 11).

7.3. Antikoagülan Tedaviye Ara Verme Sürecini Belirleme:

Hastanın kullanmakta olduğu antikoagülan ajana göre farklılık gösterir. Varfarin, NOAK'lara göre cerrahi işlemten daha uzun bir sürede ara vermeyi gerekli kılar. NOAK'lar kısa yarılanma ömürlerine sahip olmalarına rağmen, böbrek yetmezliği durumunda yarılanma ömürleri uzayabilir (farklı kreatinin klirensi değerlerinde) ve invazif prosedürden önce ilaç kesme zamanı değişebilir (Tablo 12a).

7.4. Köprüleme Tedavisine Gerek Olup Olmadığına Karar Vermek: Yüksek tromboemboli riskine sahip olan hastalar, antikoagülan tedaviye ara verildiği zaman unfraksiyone heparin ya da DMAH ile köprüleme tedavisinden fayda görürler. Güncel rehberlerde (2019 ACC/AHA) yüksek riskli (mekanik kalp

Tablo 10: Perioperatif tromboembolizm için risk sınıflaması.

Risk Sınıflaması	Mekanik kalp kapak	Atrial fibrilasyon	Venöz tromboembolizm
Düşük <%4/yıl arteriyel tromboemboli veya <%2/ay venöz tromboemboli	İnme için majör risk faktörü (AF, inme, geçici iskemik atak, HT, DM, KKY, >75 yaş)	CHADS ₂ skoru 0-2 CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru 0-1 inme veya geçici iskemik atak öyküsü olmaması	12 aydan uzun zaman geçmiş venöz tromboemboli
Orta <%4-10/yıl arteriyel tromboemboli veya <%4-10/ay venöz tromboemboli	İnme için majör risk faktörü ve iki yapraklı aort kalp kapağı	CHADS ₂ skoru 3-4 CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru 2-4	Aktif kanser Ciddi olmayan trombofili Rekürren venöz tromboemboli 3-12 ay geçmiş venöz tromboemboli
Yüksek <%10/yıl arteriyel tromboemboli veya <%10/ay venöz tromboemboli	Son 6 ay içerisinde inme veya geçici iskemik atak öyküsü Mekanik kalp kapağı	CHADS ₂ skoru 5-6 CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru >4 Son 3 ay içerisinde inme veya geçici iskemik atak Romatizmal kapak hastalığı	Son 3 ay içerisinde venöz tromboemboli Protein C, S ve antitrombin 3 eksikliği Antifosfolipit antikor sendromu Multipl trombofili

Tablo 11: Operasyonuna göre kanama risk sınıflaması.

Minimal	Düşük	Yüksek
Diş operasyonları -İki dişe kadar diş çekimi -Diş eti biyopsisi -Peridontal işlemler -Kanal tedavisi	Laparoskopik kolesistektomi Laparoskopik inguinal herni tamiri Diğer dermatolojik işlemler	İntrakraniyal veya spinal ameliyatlarda By-pass, kalp kapak değişimi Major cerrahiler (aortik anevrizma tamiri, aortafemoral bypass)
Deri biyopsisi	Diğer göz operasyonları	Major ürolojik ameliyatlarda (kitle rezeksiyonu, prostatektomi)
Yüzeysel kitle eksizyonları	Koroner anjiyografi	Major ortopedik işlemler
Katarakt	Diğer intra-abdominal, intratorasik, ortopedik, vasküler işlemler	Organlardan alınan biyopsiler
Biyopsi alınmaksızın yapılan endoskopik işlemler		Akciğer rezeksiyonu
Kalp pili yerleştirme		

kapak değişimi, pulmoner embolizm) hastalarda köprüleme tedavisini önermektedir (5). Fakat bu öneriler gözlemsel çalışmalara ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Ancak hastanın tromboemboli ve operasyonel kanama riskine göre (klinik önemi olmayan kanama, düşük ve orta kanama riski gibi) kimi zaman antikoagülan tedaviye ara vermemek ya da köprüleme tedavisi hiç uygulamamak daha doğru bir yaklaşımı oluşturur. 12 kohort ve 6 randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde, köprüleme tedavi alan ve almayan gruplar karşılaştırılmış, her iki grup arasındaki tromboembolik inme riski aynı kalırken, kanama riski köprüleme grubunda daha fazla görülmüştür. NOAK kullanan hastalarda da durum aynı olmuştur (75). Gözlemsel çalışmalar ve büyük randomize çalışmalar köprüleme

tedavisi uygulandığında tromboembolide azalma olmaksızın, perioperatif ve periprocedural kanama oranının arttığını göstermektedir. Bu kanama morbidite ve mortaliteyi de arttırmaktadır. Bu analizlerle yazarlar köprüleme tedavisinin, yaklaşık 3 kat kanama riskini arttığını göstermiştir (76,77). Diğer bir çalışmada da köprüleme tedavisi alan ve almayan grupta kanama ve tromboemboli oranlarına bakılmış köprüleme tedavisi alanlarda bu oran 1:13 olurken, almayan grupta 1:5 olarak saptanmıştır. Tromboembolik olaylar periprocedural dönemde daha nadir olup, köprüleme tedavisi, kanama riskini arttırmaktadır. Bu uygulanama yarar sağlamadan, zarar verir gözükmemektedir. Köprüleme tedavisinin yüksek tromboemboli riski grubu dışında gösterilmiş net bir etkisi yoktur.

Tablo 12a. Elektif operasyonlar öncesi kanama riskine göre non-vitamin K oral antikoagülan ilacın kesilme zamanları.

	Kreatinin Klirensi (mL/min)	Düşük kanama riski olan operasyonlarda ilaç kesilme zamanı ve doz atlama miktarı		Yüksek kanama riski olan operasyonlarda ilaç kesilme zamanı ve doz atlama miktarı	
Dabigatran (Günlük kullanım 2 doz)	>80 50-79 30-49	28-42 saat 34-51 saat 38-57 saat	2 doz 3-4 doz 4-5 doz	56-70 saat 68-85 saat 76-95 saat	5-6 doz 6-7 doz 7-8 doz
Renal atılım %80	15-29	56-84 saat	5-7 doz	112-140 saat	9-12 doz
Antidot idarizumab	< 15	Akut böbrek yetmezliği ise düzelene kadar beklenebilir veya varfarin ya da düşük molekül ağırlıklı heparine geçiş düşünülebilir		Akut böbrek yetmezliği ise düzelene kadar beklenebilir veya varfarin ya da düşük molekül ağırlıklı heparine geçiş düşünülebilir	
Apiksaban (Günlük kullanım 2 doz)	>50 15-49 < 15	14-24 saat 34-54 saat	2 doz 3-4 doz	28-40 saat 68-90 saat	4 doz 6-7 doz
Renal atılım %27	< 15	Akut böbrek yetmezliği ise düzelene kadar beklenebilir veya varfarin ya da düşük molekül ağırlıklı heparine geçiş düşünülebilir		Akut böbrek yetmezliği ise düzelene kadar beklenebilir veya varfarin ya da düşük molekül ağırlıklı heparine geçiş düşünülebilir	
Antidot andeksenat alfa Rivaroksaban (Günlük kullanım tek doz)	>80 30-79 15-29	16-24 saat 18-27 saat 20-30 saat	1 doz 1 doz 1-2 doz	40 saat 36-45 saat 40-50 saat	2 doz 2 doz 2-3 doz
Renal atılım %33	< 15	Akut böbrek yetmezliği ise düzelene kadar beklenebilir veya varfarin ya da düşük molekül ağırlıklı heparine geçiş düşünülebilir		Akut böbrek yetmezliği ise düzelene kadar beklenebilir veya varfarin ya da düşük molekül ağırlıklı heparine geçiş düşünülebilir	
Antidot andeksenat alfa					
Edoksaban (Günlük kullanım tek doz)	>50 30-49 15-29	16-27 saat 18-30 saat 34-51 saat	1 doz 1 doz 2 doz	32-45 saat 36-50 saat 68-85 saat	2 doz 2 doz 3-4 doz
Renal atılım %50	< 15	Akut böbrek yetmezliği ise düzelene kadar beklenebilir veya varfarin ya da düşük molekül ağırlıklı heparine geçiş düşünülebilir		Akut böbrek yetmezliği ise düzelene kadar beklenebilir veya varfarin ya da düşük molekül ağırlıklı heparine geçiş düşünülebilir	
Antidot andeksenat alfa					

ACC kanama risk derecelendirmesine göre düşük kanama riski öncesi, 2 yarılanma ömrü kadar süre, orta / yüksek / belirsiz kanama riski öncesi ise 5 yarılanma ömrü süresi kadar NOAK'lara ara verilmesini, önemsiz kanama riski durumlarında ise NOAK'ların stoplanmaması gerektiğini bildirmektedir (76) (Şekil 4). Varfarin tedavisine işlemden önce ara verme ve tekrar başlama sürecine ilişkin bilgi Şekil 5'de görselleştirilmiştir.

7.5. Tekrar Antikoagülan Tedaviye Başlama Zamanı: Bu süre kişinin renal fonksiyonlarına ve cerrahi işlemin kanama riskine bağlıdır. Post op dönemde NOAK'ları tekrar başlamak gerektiğinde etkilerinin hızlı başladığı düşünülecek olursa operasyondan yaklaşık 24 saat sonra (düşük kanama riski olanlarda), yüksek kanama riski olanlarda ise 48-72 saat sonra başlanması uygundur (Tablo 12b). Benzer bir

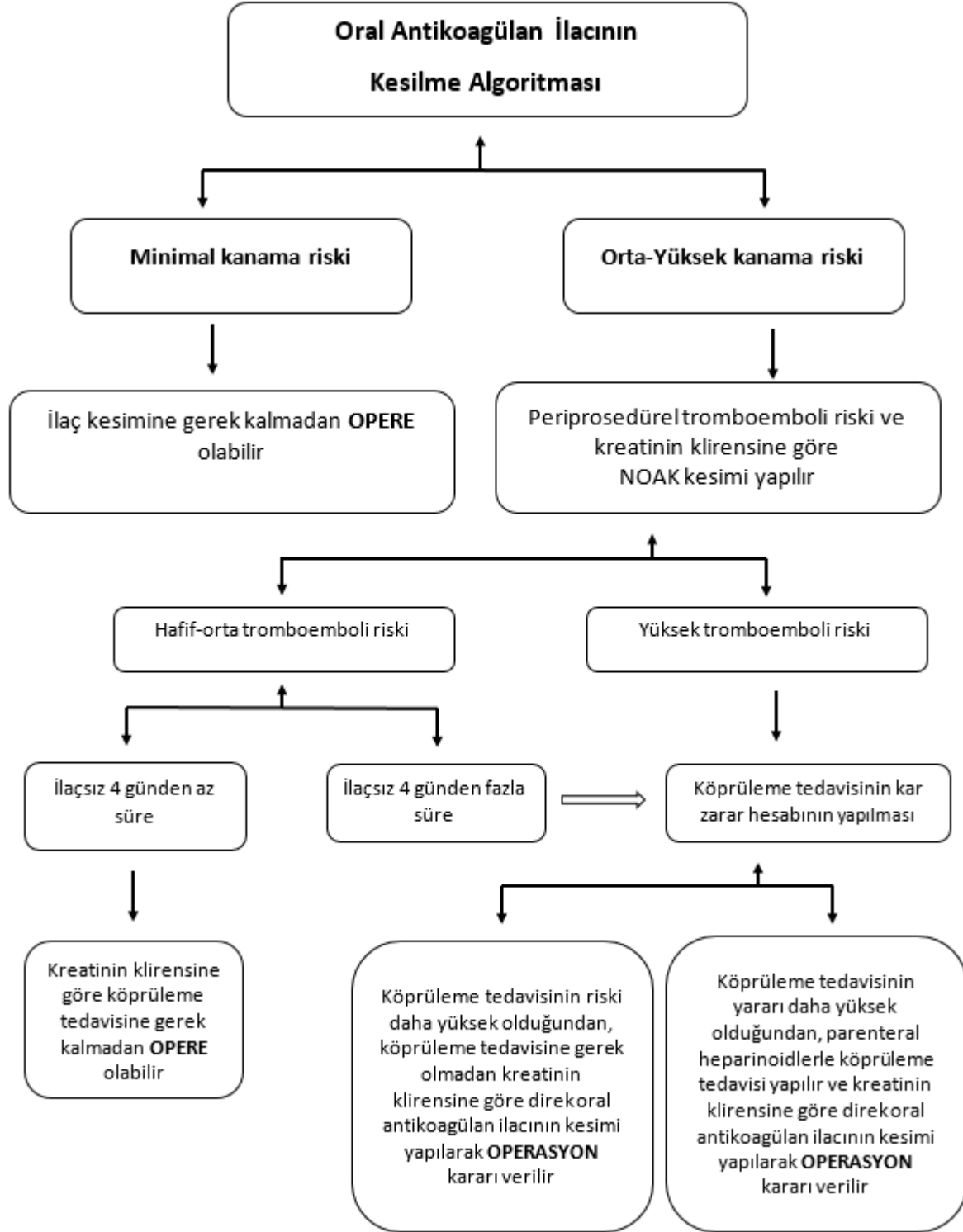
uygulama Varfarin için de geçerlidir. Şekil 5 'te gösterilmiştir.

Sonuç olarak; Minimal kanama riski olan cerrahi işlemlerde NOAK'lara ara verilmemelidir (diş çekimi, biyopsiz endoskopi ya da bronkoskopi, laparoskopik kolesistektomi gibi). Düşük tromboemboli riski, düşük kanama riski bulunan durumlarda NOAK'ı 1 gün önceden kesmek 1 ya da 2 dozun atlanmasına neden olur ki burada köprüleme tedavisi yapmaya gerek yoktur.

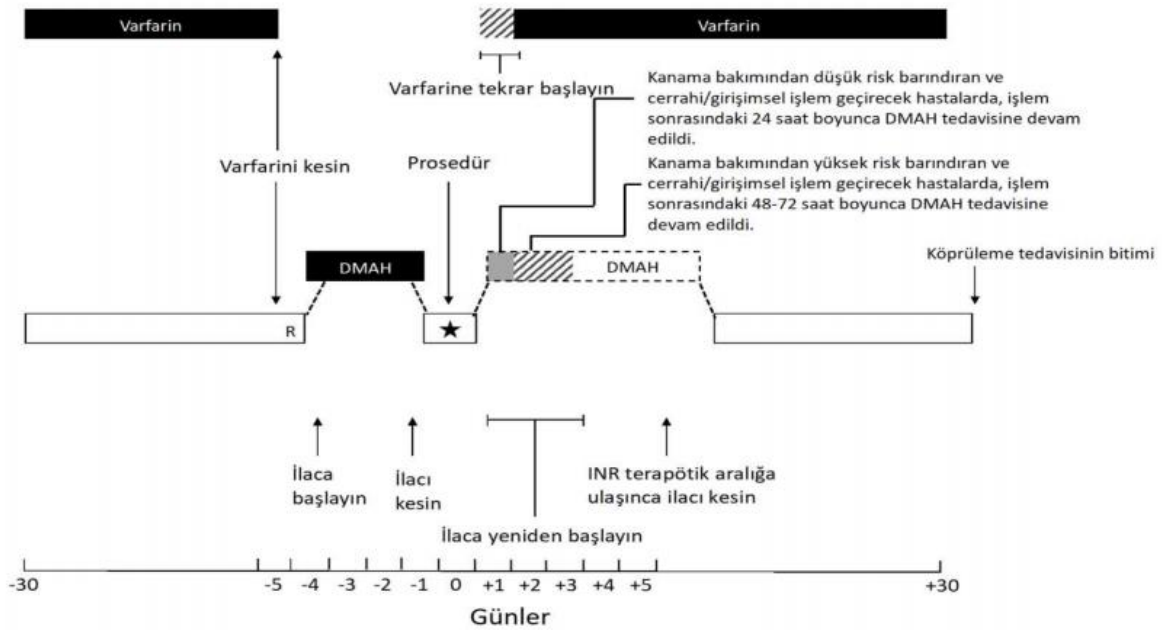
Yüksek kanama riski ve yüksek tromboemboli riski bulunan durumlarda antikoagülan tedaviyi kesmek ve köprüleme tedavisi uygulamak gerekir (varfarini 5 gün önceden, NOAK'ları ise 48-72 saat önce kesmek gerekir). Düşük kanama riski olan hastalarda operasyonel işlemde 24, orta-yüksek kanama riski olan hastalarda ise 48-72 saat sonra başlanması gerekir.

Tablo 12b: Kanama riskine göre NOAK başlanma zamanı.

Düşük kanama riski olan operasyonlarda ilaç başlanma zamanı	Yüksek kanama riski olan operasyonlarda ilaç başlanma zamanı
Operasyondan 24 saat sonra	Operasyondan 48-72 saat sonra



Şekil 4. Oral antikoagülan ilacın kesilme algoritması.



Şekil 5. Varfarinin preprosedürel kesilme ve tekrar başlama süreci.

8. NOAK ve İlaç Etkileşimleri

Primer ve sekonder inme profilaksisinde tedavi stratejisini etkileyen önemli durumlardan biri de hastaların genellikle ileri yaşta olmaları, diğer kronik hastalık ve risk faktörleri nedeniyle çeşitli tedaviler alıyor olmasıdır. Çoklu ilaç kullanımının oldukça sık olduğu bu durumda yeni oral antikoagülan seçimi ve doz ayarlanmasında ilaç etkileşimlerini dikkate almak gerekmektedir. Dabigatran, apiksaban, rivaroksaban ve edoksabanı içeren NOAK grubu daha hızlı ve öngörülebilir antikoagülan etkileri, daha az sıklıkta laboratuvar monitorizasyonuna ihtiyaç duyulması ve daha az ilaç-besin ve ilaç-ilaç etkileşimine neden olmaları nedeni ile varfarin gibi vitamin K antagonisti ile karşılaştırıldığında ciddi terapötik avantajlara sahiptir. ROCKET-AF ve ARISTOTLE çalışmalarının sonuçları incelendiğinde NOAK kullanımı olan hastalarının 2/3'de NOAK ile birlikte 5'den fazla ilaç kullanımının olduğunun ortaya konulması ile NOAK ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin klinik önemi artmıştır (78).

Doğru olmayan NOAK dozunun hem artmış trombotik hem de kanama komplikasyon riski ile

ilişkili olması nedeni ile doğru NOAK dozunun ayarlanmasında ilaç-ilaç etkileşimlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. En sık NOAK ilaç-ilaç etkileşimi sitokrom P450 (CYP450) enzim sistemi ve/veya transporter permeabilite glikoprotein (P-gp) aracılığı ile olmaktadır. Bazı ilaçlar, bu enzim sistemi ve / veya transport proteinlerinin birisini veya her ikisini de indükleyerek veya inhibe ederek NOAK dozlarının değişimine neden olabilmektedir. Sitokrom P450 enzim sistemi ve/veya P-gp transport proteinini inhibe eden bir ilaç ile NOAK kullanımında; NOAK serum konsantrasyonunun genellikle arttığı, bu enzim sistemi ve transport proteinini indükleyen bir ilaç ile NOAK kullanımında ise serum NOAK konsantrasyonlarının azalabileceği akılda tutulmalıdır. CYP_{3A4} enzim sistemi; apiksaban (%20-25) ve rivaroksaban (%50) için önemli metabolizatör iken P-gp transport proteini daha çok dabigatran, apiksaban, rivaroksaban için önemli bir araçtır (79).

Non-vitamin K oral antikoagülanları ile sıklıkla birlikte kullanılan bazı ilaçların etkileşimlerine aşağıda yer verilmiş ve plazma seviyeleri Tablo 13'de özetlenmiştir.

Tablo 13. İlaçların non-vitamin K oral antikoagülan plazma seviyelerine etkisi (4).

İlaçlar	Dabigatran	Apiksaban	Rivaroksaban	Edoksaban
Amiodaron	%12-60 artma	Minör etki	Minör etki	%40 artma
Digoksin	Etki yok	Etki yok	Etki yok	Etki yok
Diltiazem	Etki yok	%40 artma	Etki yok	Yetersiz veri
Dronedaron	%70-100 artma	Yetersiz veri	Orta etki	%85 artma
Kinidin	%53 artma	Yetersiz veri	Yetersiz veri	%77 artma
Verapamil	%12-180 artma	Yetersiz veri	Etki yok	%53 artma
Atorvastatin	Etki yok	Etki yok	Etki yok	Etki yok
Tikagrelor	%25 artma	Yetersiz veri	Yetersiz veri	Yetersiz veri
Klaritromisin	%15-20 artma	%60 artma	%54 artma	%90 artma
Eritromisin	%15-20 artma	%60 artma	%34 artma	%90 artma
Rifampisin	%66 azalma	%54 azalma	%50 azalma	%35 azalma
Flukonazol	Yetersiz veri	Yetersiz veri	%42 artma	Yetersiz veri
Ketokonazol	%140-150 artma	%100 artma	%160 artma	%87-95 artma
Naproxen	Yetersiz veri	%55 artma	Yetersiz veri	Etki yok
Proton pompa inhibitörleri	%12-30 azalma	Etki yok	Etki yok	Etki yok

8.1. Anti-aritmikler: Amiodaron; yarılanma ömrünün uzun olması nedeni ile kesilmesinden haftalar sonra bile ilaç etkileşimine neden olabilen orta derecede CYP3A4 ve hafif-orta P-gp inhibitör etkisine sahip anti-aritmik bir ilaçtır. Amiodaronun NOAK'lar ile birlikte kullanımında NOAK dozunun azaltılmasına gerek duyulmamaktadır. Benzer şekilde P-gp substraktı olan digoksin, orta derecede CYP_{3A4} ve P-gp inhibitörü olan diltiazem ve kinidinin kullanımında da NOAK dozunun azaltılmasına gerek duyulmaz iken 75 yaş üstü hastalarda, kreatinin klirensi 30-50 mL/dak ve 50 kg altındaki vücut ağırlığı olanlarda kanama riski açısından dikkatli olunması gerekliliği unutulmamalıdır. Orta derecede CYP3A4 ve güçlü P-gp inhibitörü olan dronedaronun dabigatran ile kullanımı kontrendike iken rivaroksaban ile birlikte kullanımından sakınılmalı, edoksabanın dozu da 30 mg/gün olarak azaltılmalıdır. Verapamil ile birlikte dabigatran kullanımında ise dabigatran dozu günde 2 kez 110 mg olacak şekilde azaltılırken diğer NOAK'lar için doz azaltılmasına gerek duyulmamaktadır (80).

8.2. Antibiyotikler: Potent CYP3A4 ve orta P-gp inhibitörü olan klaritromisin kullanımında NOAC dozunun azaltılmasına gerek duyulmaz iken benzer özelliklere sahip eritromisin de edoksabanın dozu 30 mg/gün olarak azaltılmalıdır. Potent CYP_{3A4} ve P-gp indükleyicisi olan rifampisin NOAK'larla birlikte kullanılmasında NOAK'ların antikoagülan etkisinin azalması nedeni ile birlikte kullanılmasından sakınılmalıdır. Rifampisin kullanımında NVAf bağlı inme, sistemik emboli riski ve derin ven trombozu veya pulmoner emboli rekürrens

riskinin artacağı unutulmamalıdır (81,82).

8.3. Anti-epileptikler: Potent CYP3A4 ve P-gp indükleyicisi olan fenitoin, karbamazepin ve fenobarbitalin dabigatran, apiksaban ve rivaroksaban ile birlikte kullanımının sakıncalı olduğu edoksabanla birlikte kullanımında ise antikoagülan etkinin azalması nedeni ile çok dikkatli olunması gerekliliği bildirilmektedir (83).

8.4. Anti-depresanlar: SSRI/SNRI (essitalopram, sertralin, venlafaksin) gibi ilaçların NOAK'larla birlikte kullanımında artmış antikoagülan etkileri nedeni ile kanama riski açısından dikkatli olunmalıdır.

8.5. Anti-inflamatuvar İlaçlar: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların NOAK'lar ile birlikte kullanımında kanama riskinin artması nedeni ile dikkatli olunmalı ve özellikle 75 yaş üstü hastalarda, kreatinin klirensi 30-50 mL/dak ve 50 kg altındaki vücut ağırlığı olanlarda kanama riskinin artabileceği akılda tutulmalıdır (84).

8.6. Anti-platelet İlaçlar: Aspirin veya klopidogrel ile NOAK'ların birlikte kullanılmasında artmış kanama riski nedeni ile dikkatli olunmalı ve hastalar kanama bulguları açısından yakından takip edilmelidir. Akut koroner sendrom sonrasındaki dual tedaviler için mutlaka kardiyolog önerisi alınmalı ve yüksek kanama riski ile verilmelidir. Prasugrel ve tikagrelor ile ilgili tecrübeler kısıtlı olmakla birlikte yüksek kanama riski nedeni ile sakınılmalı veya ancak kardiyolog-nörolog önerisi ile çok dikkatli kullanılmalıdır (85).

8.7. Anti-fungal İlaçlar: Potent CYP3A4 ve P-gp inhibitörü olan itrakonazol ve ketokonazolün dabigatran ile birlikte kullanımı kontrendike iken vorikonazol ve posakonazolün tüm NOAK'lar ile

birlikte kullanılması önerilmemektedir. Orta CYP_{3A4} inhibitörü olan flukonazol ile ilgili yeterli veri olmamak ile birlikte klinik açıdan önemli bir etkileşime neden olmadığı ve NOAK dozunda değişiklik yapmadan birlikte kullanılabilceği belirtilmektedir.

8.8. Anti-viraller: Potent CYP_{3A4} inhibitörü ve P-gp inhibitör/ indüktörü olan HIV proteaz inhibitörlerinin (ritonavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir) NOAK'lar ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.

8.9. Anti-asitler: Proton pompa inhibitörleri ve H₂ reseptör blokerleri dabigatranın biyoyararlılığı biraz azaltmış olsa da klinik etkinliğinde bariz değişikliğe neden olmamaktadır. Anti-asitlerin NOAK'lar ile birlikte kullanılmasında klinik olarak belirgin bir etkileşimin olmadığı ortaya konulmuş olup, birlikte kullanılmasında NOAK dozunda değişiklik yapılmasına gerek duyulmamaktadır.

8.10. İmmunsupresanlar: Siklosporin, orta CYP_{3A4} ve güçlü P-gp inhibitörü olup dabigatranla birlikte kullanımı kontrendikedir. Rivaroksaban ve apiksabanın etkisini artırarak kanama risk artışına neden olduğu unutulmamalı ve edoksaban dozu da 30 mg/gün olarak azatılmalıdır. Takrolimusunda dabigatranla birlikte kullanılması önerilmez iken diğer NOAK'lar ile etkileşimi tam olarak bilinmemektedir.

8.11. Anti-lipidemik İlaçlar: CYP_{3A4} inhibitörü olan atorvastatinin tüm NOAK'lar ile birlikte kullanılmasında klinik olarak belirgin bir etkileşimin olmadığı gösterilmiştir (4,86,87).

Sonuç olarak her geçen kullanımı giderek artan NOAK'ların vitamin K antagonistlerine göre daha az ilaç etkileşimine sahip olsalar da bazı komorbiditelere sahip, çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda farmakokinetiklerinde değişikliklerinin olabileceği ve plazma seviyelerine göre doz ayarlamalarının yapılması gerekliliği hekimler tarafından akılda tutulmalıdır.

9. Varfarin, Heparin, Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin ve NOAK'lar Arası Geçiş

NOAK'lar AF'da embolizmden korunma amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda yeni tanı almış AF hastalarının önemli bir kısmı NOAK'lar ile tedavi edilmektedir (88). Gerçek yaşam verileri, NOAK başlanan hastaların üçte birinin vitamin K antagonist tedavisinden NOAK'a geçtiğini, beşte birinin ise ilk yıl süresince

NOAK tedavisini bıraktığını göstermektedir. Daha nadir olarak, NOAK'dan vitamin K antagonisti oral antikoagülanlara geçiş de gözlenmektedir (89-91).

Antikoagülan tedaviler arası geçiş varfarin ve parenteral antikoagülanlardan (heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin) NOAK'a geçiş veya tam tersi şeklinde olabilir. Tüm senaryolarda, ilaçlar arası geçişte her bir ilacın farmakodinamik (varfarin için INR, unfraksiyone heparin için aPTT) ve farmakokinetik (yarı ömür) profili dikkate alınmalı ve renal fonksiyonlar yakinen izlenmelidir. Antikoagülan tedaviler arası geçiş süreci yönetiminde amaç, hastanın terapötik antikoagülasyon etkisinde olmadığı süreyi mümkün olduğunca az olacak şekilde tutarak tromboembolik olay gelişimini önlerken, hemorajik komplikasyon riskini de minimize etmektir.

Antikoagülan ilaçlar kullanan hastaların, medikal (INR düzeylerinin dalgalanması, terapötik aralıkta geçirilen sürenin yeterli olmaması, renal veya hepatik yetmezlik gelişimi, kanama riskinde artış, trombotik ve hemorajik komplikasyonlar gelişimi) veya sosyal (INR izlemi yaptırılmama, maliyet, hasta tercihi) nedenlerle kullanmakta oldukları ilaçları değiştirmeleri gerekebilmektedir (92,93).

Bu bölümde, antikoagülan ilaçlar arası geçiş sürecinin yönetimi için öneriler sunulacaktır. Bu öneriler, güncel veriler doğrultusunda sunulmakta olup, her bir hasta için bireysel olarak tromboembolizm ve kanama riski de göz önünde bulundurularak klinik kararlar verilmelidir (Tablo 14).

9.1. Varfarinden NOAK'a Geçiş: Varfarin ve NOAK arası iki yönlü geçişte INR ölçümleri ve varfarinin yarı ömrü dikkate alınmalıdır. Varfarin kesildikten sonra INR≤2 olduğunda hemen NOAK başlanabilir. INR 2-2,5 aralığında olduğunda NOAK aynı gün başlanabilir (tercihen ertesi gün başlanmalıdır). INR 2,5-3 aralığında olduğunda ise test 1-3 gün içerisinde tekrarlanmalı ve test sonucuna göre NOAK başlanıp başlanmayacağına karar verilmelidir. INR>2,5 olduğunda ne zaman 2,5'in altına düşeceği mevcut INR düzeyi ve vitamin K antagonistinin yarı ömrüne bağlıdır (Varfarin için 36-48 saat). INR ≤3 olduğunda rivaroksaban, ≤2,5 olduğunda edoksaban, ≤2 olduğunda apiksaban ve dabigatran başlanabileceği belirtilmektedir (4). INR≥3 olduğunda NOAK başlanması ertelenmelidir.

Tablo 14. Antikoagülan tedaviler arası geçiş önerileri

Mevcut ilaç	Geçilecek olan ilaç	Öneri
Varfarin	NOAK	<ul style="list-style-type: none"> Varfarini kes INR ≤ 2 ise hemen NOAK başla INR 2-2,5 ise aynı gün ya da tercihen ertesi gün NOAK başla INR 2,5-3 ise INR'yi 1-3 gün içerisinde tekrar et INR $> 2,5$ olduğunda INR'nin ne zaman $< 2,5$ olacağı mevcut INR düzeyi ve vitamin K antagonistinin yarı ömrüne bağlıdır (Varfarin için 36-48 saat) INR ≥ 3 ise NOAK başlamayı ertele NOAK INR'yi yükseltebileceğinden, NOAK başlamadan önce ve başladıktan sonra INR ölçümü yapılmalı
Varfarin	DMAH	<ul style="list-style-type: none"> Varfarini kes ve INR < 2 olduğunda DMAH başla
Dabigatran	Varfarin	<ul style="list-style-type: none"> CrCl ≥ 50 ml/dk; varfarin başla ve dabigatranı 3 gün sonra kes CrCl 30-49 ml/dk; varfarin başla ve dabigatranı 2 gün sonra kes CrCl 15-29 ml/dk; varfarin başla ve dabigatranı 1 gün sonra kes CrCl < 15 ml/dk; önerilmez INR ≤ 2 ise 1-3 gün sonra INR ölçümü INR > 2 ise NOAK kesildikten 1 gün sonra INR ölçümü 1 ay süresince sık INR ölçümü
Rivaroksaban	Varfarin	<ul style="list-style-type: none"> Varfarin başla ve NOAK'ı 3 gün sonra kes
Apiksaban	Varfarin	<ul style="list-style-type: none"> INR ≤ 2 ise 1-3 gün sonra INR ölçümü INR > 2 ise NOAK kesildikten 1 gün sonra INR ölçümü 1 ay süresince sık INR ölçümü VEYA devamlı antikoagülasyon: NOAK'ı kes, bir sonraki doz zamanı geldiğinde DMAH ve varfarin başla, INR terapötik aralığa geldiğinde DMAH'ı kes
Edoksaban	Varfarin	<ul style="list-style-type: none"> 60 mg alan hastalar: Edoksabanı 30 mg'a düş ve eş zamanlı varfarin başla. INR ≥ 2 olunca edoksabanı kes 30 mg alan hastalar: Edoksabanı 15 mg'a düş ve eş zamanlı varfarin başla. INR ≥ 2 olunca edoksabanı kes INR ≤ 2 ise 1-3 gün sonra INR ölçümü INR > 2 ise NOAK kesildikten 1 gün sonra INR ölçümü 1 ay süresince sık INR ölçümü VEYA devamlı antikoagülasyon: NOAK'ı kes, bir sonraki doz zamanı geldiğinde DMAH ve varfarin başla, INR terapötik aralığa geldiğinde DMAH'ı kes
NOAK	NOAK	<ul style="list-style-type: none"> Mevcut NOAK'ı kes ve bir sonraki doz zamanı geldiğinde yeni NOAK'ı başla
NOAK	Parenteral antikoagülan	<ul style="list-style-type: none"> Renal fonksiyon bozukluğu olanlarda dikkat NOAK'ı kes, bir sonraki doz zamanı geldiğinde parenteral antikoagülan başla
Parenteral antikoagülan	NOAK	<ul style="list-style-type: none"> DMAH için renal fonksiyonları kontrol et İntravenöz: UFH'ı kestikten 2-4 saat sonra NOAK başla
DMAH	Varfarin	<ul style="list-style-type: none"> Subkutan: DMAH'nin bir sonraki doz zamanı geldiğinde DMAH yerine NOAK başla Varfarin başla ve 5 gün süreyle veya INR ≥ 2 oluncaya dek DMAH ile birlikte ver, sonra DMAH'ı kes
DMAH	NOAK	<ul style="list-style-type: none"> DMAH'ı kes ve sonraki doz zamanı geldiğinde NOAK başla

NOAK: Vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagülan, INR: "International normalized ratio", DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, CrCl: Kreatinin klirensi, UFH: Unfraksiyone heparin.

Özellikle anti-faktör-Xa inhibitörleri olmak üzere NOAK'ın INR'yi yükseltebileceği akılda tutulmalıdır.

9.2. NOAK'dan Varfarine Geçiş: Varfarinin etkisi geç başladığından, INR'nin terapötik aralığa ulaşması 5-10 gün sürebilir. Bu nedenle, INR terapötik aralığa ulaşuncaya dek NOAK ve varfarin birlikte kullanılmalıdır. Varfarin yükleme dozu önerilmez. Özellikle anti-faktör-Xa inhibitörleri olmak üzere NOAK'lar da INR yüksekliğine neden olabildiğinden, birlikte kullanım süresince NOAK dozu alımından hemen önce ve son NOAK dozundan 24 saat sonra INR ölçümü yapılması

önerilir. INR ≤ 2 ise ölçüm 1-3 gün sonra tekrarlanmalı, > 2 olduğunda NOAK kesilmelidir. NOAK kesilip tedaviye varfarinle devam edilirken ilk ay süresince (ardışık üç INR tetkik sonucu 2-3 aralığında oluncaya dek) INR yakın bir biçimde izlenmelidir.

ENGAGE-AF çalışmasında edoksabandan varfarine geçilirken INR terapötik aralığa gelinceye dek hastalar 14 gün süreyle yarı doz edoksaban almışlardır ve bu süre boyunca yoğun INR testi yapılmıştır (94). Bu strateji ile inme ve kanama riski minimize edilmiştir. Ancak diğer NOAK'lardan varfarine geçişte yarı doz rejiminin

etkinliği ve güvenliliği gösterilmemiştir. Dabigatrandan varfarine geçişte dabigatran ile varfarinin hangi süreyle birlikte kullanılacağı CrCl ile belirlenmelidir. CrCl \geq 50 ml/dk olduğunda üç gün, 30-49 ml/dk olduğunda iki gün, 15-29 ml/dk olduğunda bir gün süreyle dabigatran ve varfarin birlikte kullanılmalıdır.

Varfarin başlanırken eşzamanlı olarak NOAK kullanımının uygun olmadığı durumlarda varfarinle birlikte DMAH başlanmalıdır. Bir sonraki NOAK dozu zamanı geldiğinde DMAH verilmeli, INR terapötik aralığa geldikten sonra sadece varfarinle tedaviye devam edilmelidir (4).

NOAK'tan varfarine geçiş sürecinin uygun olmayan bir biçimde sürdürülmesi inme riskinde artışla ilişkilidir (95,96).

9.3. NOAK'dan Parenteral Antikoagülanlara Geçiş: Bir sonraki NOAK dozu zamanı geldiğinde parenteral antikoagülanlar (IV unfraksiyone heparin ve subkutan DMAH) başlanabilir (4). Renal fonksiyon bozukluğunda dikkatli olunmalıdır.

9.4. Parenteral Antikoagülandan NOAK'a Geçiş: IV unfraksiyone heparin (yarı ömrü 2 saat) kesildikten 2-4 saat sonra NOAK başlanabilir. DMAH kesildikten sonra ise bir sonraki doz zamanı geldiğinde NOAK başlanabilir.

Renal yetmezliği olan hastalarda DMAH eliminasyonu uzayabileceğinden dikkatli olunmalıdır (4).

9.5. NOAK'dan NOAK'a Geçiş: Bir sonraki NOAK dozu zamanı geldiğinde yeni NOAK tedavisine geçilebilir. Renal fonksiyon bozukluğu olanlarda ilaçların plazma konsantrasyonlarının yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır (4).

10. NOAK Dozu: Hangi Hastada Düşük Doz Kullanılmalıdır?

NOAK tedavisi başlanırken doz düzenlenmesi hasta bazlı yapılmalı, seçili hastalarda düşük doz tedavi verilmelidir (4). Kanama riski yüksek hastalarda ve/veya serum ilaç düzeyinin artabileceği durumlarda klinik uygulamada doz azaltımı yapmak söz konusu olabilir (4). NOAK başlamadan önce ve periyodik aralıklarla böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı çalışılmalı, hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçlar ve komorbiditeler sorgulanmalı, antikoagülan ihtiyacı ve tedavi tercihi değerlendirilmelidir (4,16). NOAK dozu düşürüldüğünde rutin olarak serum ilaç düzeyi çalışmanın klinik açıdan yararlı etkisi kanıtlanmadığı için önerilmez (4). AF hastalarında inme önleme kapsamında kılavuz önerisi NOAK dozları Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15. AF hastalarında inme önleme kapsamında kılavuz önerisi NOAK dozları.

NOAK	Standart doz	Doz düşürülmesi
Apixaban	2x5 mg	2x2,5 mg sıralanan üç kriterden ikisi varsa \geq 80 yaş, vücut ağırlığı \leq 60 kg, kreatinin \geq 1,5 mg/dL (veya CrCl 15-29 mL/dk)
Dabigatran	2x150 mg veya 2x110 mg	Önceden belirlenmiş doz düşürme kriteri yok
Edoxaban	1x60 mg	1x30 mg eğer vücut ağırlığı \leq 60kg, güçlü P-Gp inhibitör kullanımı veya CrCl \leq 50 mL/dk ise
Rivaroxaban	1x20 mg	1x15 mg CrCl \leq 50 mL/dk ise

Düşük doz NOAK endikasyonu olan hastalarda tromboembolik ve hemorajik komplikasyon riskinin standart doz için uygun hastalara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (97). NOAK tedavisine başlarken kanama riski ile inme riski arasında denge kurmak gerekmektedir (97). Düşük doz NOAK endikasyonlar, öneriler ve ürün bilgileri doğrultusunda kullanıldığında etkinlik ve güvenlik açısından standart doz NOAK ile fark

görülmemiştir (98).

Renal disfonksiyonda antikoagülan kullanımı bu makalede bölüm 5.1'de detaylı olarak ele alınmıştır. Dozlam bağlamında kısaca gözden geçirecek olursak AF ve böbrek yetmezliğinin karşılıklı olarak birbirlerini etkileyen durumlar olduğunu, böbrek bozukluğunun yeni başlangıçlı AF riskini artırırken AF da böbrek hastalığı gelişimi riskini artırdığını, aynı zamanda böbrek bozukluğunun kanama için bir risk faktörü

oluşturduğunu belirtmemiz gerekir (4,99-102). Dabigatranın en yüksek düzeyde (%80) olmak üzere edoksaban (%50), rivaroksaban (%35) ve apiksabanın (%27) renal atılımı vardır (103). NOAK'lar, AF ve renal fonksiyonlar arasındaki ilişki böbrek hastalıklarında her bir NOAK için geçerli olmak üzere doz düşürülmesini gerektirir (103). Hafif-orta düzeyde kronik böbrek hastalığında (KBH) varfarin ile kıyaslandığında ve alt grup analizinde KBH olmayan hastalarla göre dört NOAK da tutarlı etkinlik ve güvenlik gösterir (4,99,101,104,105). Kreatinin klerensine göre doz ayarlanması Tablo 7'deki gibi önerilmektedir (4,103).

Randomize kontrollü çalışmalarda ciddi böbrek yetmezliği olup renal replasman tedavisi alan hastalarda NOAK kullanımı açısından yeterli veri bulunmamaktadır. Her bir NOAK farmakokinetiği, doz azaltma kriterleri ve çalışma verileri dikkate alındığında CrCl 15-30 mL/dk olan hastalarda apiksaban veya edoksaban tercih edilebilir (4). Ciddi böbrek yetmezliği (CrCl<15mL/dk) ve diyaliz hastalarında NOAK kullanımı ile ilgili yeterli ya da kesin sonuçlu çalışma olmadığı için bu hastalarda rutin NOAK kullanımından kaçınılmalıdır (4,16).

Varfarine kıyasla NOAK'lar için klinik olarak önemli ilaç-ilaç etkileşimi belirgin derecede azdır. Ancak bazı kombinasyonlarda NOAK dozunun ayarlanması gerekli olabilir. Bütün NOAK'lar absorpsiyon sonrası re-sekresyonda P-gp ile etkileşimde oldukları için bu yolla bir inhibisyon artmış plazma seviyelerine neden olur (4,16). AF hastalarında sıklıkla kullanılan antiaritmik ilaçların çoğu (verapamil, dronedaron, amiodaron, kinidin vs.) P-gp inhibitörüdür (4,51,106). Bu nedenle verapamil kullanırken dabigatran ve edoksaban dozu azaltılmalıdır. Ancak verapamil ile rivaroksaban tam doz kullanılabilir. Dronedaron kullanırken dabigatran kontraendike olup, rivaroksaban'dan kaçınılmalı, edoksaban dozu ise azaltılmalıdır (1x30 mg). Amiodaron kullanırken diğer faktörler de dikkate alınarak NOAK dozunun azaltılması değerlendirilmelidir (4,51,106).

Antiepileptik ilaçlar çeşitli potansiyel mekanizmalarla antikoagülasyonu etkiler, ancak bu ilişkiler henüz net olarak aydınlatılamamıştır (4). Wang ve ark. yaptıkları bir çalışmada NOAK kullanan hastalarda antiepileptik kullanımının kanama üzerinde etkileri araştırılmış; NOAK ve valproik asit, fenitoin veya levetirasetam kombinasyonunun tek başına NOAK kullanımına

kıyasla daha fazla majör kanamaya yol açtığı gösterilmiştir (107). 2018 EHRA kılavuzunda valproik asit ve levetirasetamın NOAK ile beraber kullanılmaması, karbamazepin, fenobarbital ve fenitoinin dabigatran ve rivaroksaban ile kullanılmaması, apiksaban ve edoksaban ile kullanımından ise kaçınılmasını veya kullanımının temkinli ve uzman görüşü ile olmasını önermiştir ve diğer antiepileptik ilaçlar ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır demıştır (4). Ancak özellikle levetirasetamın belirgin Pgp indüksiyonu yapmadığı, NOAK'lar ile birlikte kullanımı konusunda öneride bulunmamızı sağlayabilecek bir insan çalışması olmadığı ve belirgin bir riskin de mevcut bilgilerle olmadığı not edilmelidir (108).

AF ve koroner hastalık birlikteliği sıklıkla görülen bir durumdur; AF hastalarında akut koroner sendrom geliştiğinde veya perkütan koroner müdahale yapıldığında tedavi düzenlemesi kardiyembolik iskemik, koroner iskemik ve tedavi ilişkili kanama riskleri hesaplanıp denge kurularak yapılmalıdır (4,109). İkili antiagregan kullanımı dual antiplatelet terapi (DAPT) olarak isimlendirilir. DAPT stent trombozunu engellemek için önerilir, ancak AF'da embolik olayları engellemek için yeterli değildir. AF hastalarında DAPT kullanımına bir oral antikoagülan eklendiğinde buna "üçlü antitrombotik terapi", tekli antiplatelet ve birlikte oral antikoagülan kullanımına "ikili antitrombotik terapi" denir (4,109). Oral antikoagülan tedaviye aspirin ve/veya P2Y₁₂ inhibitörü (sıklıkla klopidogrel) eklemek kanama riskinde artışa neden olur; NOAK tercih edildiğinde ise varfarine kıyasla kanama riskindeki bu artış daha az görülür (4,109). Bu hastalarda yapılmış üç büyük çalışmada NOAK içeren ikili veya üçlü terapilerde varfarin içerenlere kıyasla iskemik olayların ve mortalitenin benzer oranlarda olduğu, kanama insidansının ise daha az olduğu gösterilmiştir (109). Üçlü antitrombotik terapi ve ikili antitrombotik terapi kıyaslandığında üçlü terapinin stent trombozunu daha iyi önlediği ancak daha fazla kanamaya yol açtığı gösterilmiştir (109). Randomize kontrollü çalışmalar ışığında metaanalizlerde ve kılavuzlarda, AF hastalarında akut koroner sendrom geliştiğinde veya perkütan koroner müdahale yapıldığında antiagregan tedaviyle birlikte dabigatran (2x150 mg) veya apiksaban (2x5 mg) veya düşük doz rivaroksaban (1x15 mg) kullanılması önerilmektedir (4,109). AF

hastalarında nöro-endovasküler girişim yapılması gerektiğinde, literatürde yeterli veri olmamakla birlikte, koroner müdahale stratejisi temel alınarak klinik ve endovasküler değerlendirmeye göre yaklaşımlar planlanabilir.

Varfarin ile kıyaslandığında dabigatran 2x150 mg, edoksaban 1x60 mg ve rivaroksaban kullanımının GİS kanama riskini arttırdığı gösterilmiştir (110). Dabigatran ve edoksaban kullanırken GİS kanama riski doz bağımlıdır (9). GİS kanama açısından yüksek riskli olan veya varfarin kullanırken GİS kanaması olan hastalarda apikaban veya dabigatran 2x110 mg kullanılması düşünülebilir (103,110).

11. NOAK'ların Etkisinin Ölçümü: Hematolojik Testler

Vitamin K antagonisti antikoagülan ilaçlar farmakolojik etkileşimleri, doz aralığı izlem gerekliliği ve sabit dozda kullanılmama gibi nedenlerden dolayı hekimler ve hastalar için

kullanımı zor ve uyumu düşük ilaçlardır. NOAK'ların farmakodinamik ve farmakokinetik profilleri vitamin K antagonisti oral antikoagülanlara göre çok daha fazla öngörülebilirdir, plazma konsantrasyonları ile antikoagülan etkinlikleri arasında korelasyon olduğu kabul edilir. Sabit dozda kullanılabilir. Bu nedenle rutin kullanımları sırasında ilaç düzeyinin veya antikoagülasyon seviyesinin monitorizasyonu gerekli değildir (2). Ancak yine de NOAK tedavisi altında tromboembolizm ve kanama olasılığının bireysel farklılıklar gösterebileceği, özellikle çoklu ilaç kullanımı, demografik özellikler ve böbrek fonksiyonlarına göre değişebileceği bildirilmiştir. Bu ilaçların kullanımının daha da yaygınlaşmasıyla farmakodinamik ve farmakokinetik olarak ilaç monitorizasyonu ihtiyacı klinik pratikte belirginleşebilir (2,111). Bazı özel durumlarda antikoagülan etkinliklerinin ölçülmesi gerekli olur (Tablo 16) (111-113).

Tablo 16. Non-vitamin K oral antikoagülan kullanan hastalarda laboratuvar testi yapılması gereken durumlar.

1. İlaç birikimi olabilecek durumlar
 - I. Akut böbrek yetmezliği
 - II. Karaciğer yetmezliği
 - III. Yüksek doz ilaç alımı
2. Kanama
3. Tromboz
4. Acil ameliyat veya girişim gerektiğinde zamanına karar verebilmek
5. Özel hasta grupları
 - I. Obezite
 - II. Gastrointestinal malabsorbsiyon
6. Akut iskemik inmede trombolitik tedavi endikasyonu olması
7. NOAK antidotu kullanılması

11.1. PT, TT, aPTT: NOAK'lar; aktive serin proteazları, özellikle trombin ve FXa'yı inhibe ederek antikoagülan işlev gösterdikleri için, yaygın olarak kullanılan global pıhtılaşma analizlerini etkileyebilir. NOAK'ların protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) üzerine etkileri, test için kullanılan reaktif madde ve test platformlarına göre büyük değişkenlikler gösterir, standart sonuçlar vermez. NOAK'ların antikoagülan etkilerinin izlemi için önerilmez. Bu nedenle gerekli durumlarda NOAK'ların farmakokinetik ve farmakokinetik monitorizasyonunu sağlayacak farklı ölçümler ve testlere ihtiyaç duyulmuştur (Tablo 17) (112,113).

Dabigatran eteksilat, trombin üretimi ve fibrinojenin fibrine dönüşümüne dayanan testlerin pıhtılaşma sürelerini uzatır. Dabigatran'ın tepe plazma konsantrasyonu ve maksimum antikoagülan etkisi, oral alımdan sonraki 3 saat

inde elde edilir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı dabigatran aktivitesinin kalitatif bir değerlendirmesini sağlayabilir, ancak duyarlılık koagülometre tür ve modeline, kullanılan reaktif maddeye bağlı olarak değişebilir (114). Dabigatran ile tedavi edilen hastaların çoğunda uzamış aPTT saptanır. Dabigatran etkisi terapötik seviyenin üzerine çıkmışsa aPTT'nin normal olması mümkün değildir, ancak dabigatran istenen düzeyde antikoagülan etki sağlamış olsa bile aPTT normal çıkabilir (115). Normal bir trombin zamanı (TT) ise, yüksek negatif bir prediktif değer ile dabigatran antikoagülan etkisinin olmadığını gösterir. TT dabigatrana çok duyarlıdır, etkin olmayan dozlarda bile kullanıldığında TT uzayabilir (116).

Protrombin zamanı, aPTT ve pıhtılaşma zamanı faktör Xa inhibitörleri için spesifik değildir ve faktör Xa inhibitörlerinin sağladığı

Tablo 17. Non-vitamin K oral antikoagülanlar için önerilen laboratuvar testleri ve güvenilirliği.

Tahlil	Direkt trombin inhibitörleri (Dabigatran)		Faktör Xa inhibitörleri (Apiksaban, rivaroksaban, edoksaban)	
	Sensitivite	Kullanılabilirlik	Sensitivite	Kullanılabilirlik
Protrombin zamanı (PT)	Düşük	Terapötik konsantrasyonlarda uygun değil, subterapötik dozlarda etkiyi gösterebilir	Düşük	Etkinliği gösterir
Aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT)	Düşük, PT'den daha iyi	Faydalı, ancak normal test sonucu etkinliği dışlamaz	Düşük	Anlamsız
Trombin zamanı (TT)	Yüksek (aşırı) duyarlı	Etkinliği gösterir	Anlamsız	Anlamsız
Kromojenik anti-faktörXa düzeyi	Anlamsız	Anlamsız	Yüksek	Kantitatif sonuç
Ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT)	Duyarlı	Kantitatif sonuç	Anlamsız	Anlamsız
Dilue trombin zamanı (dTT)	Duyarlı	Kantitatif sonuç	Anlamsız	Anlamsız
HepTest	Duyarlı	Kantitatif sonuç	Duyarlı	Kantitatif sonuç
Plazma ilaç düzeyi	Duyarlı	Kantitatif sonuç	Duyarlı	Kantitatif sonuç
Protrombinaz aracılı pıhtılaşma zaman (PiCT)	Düşük	Henüz belirsiz	Düşük dozlar dışında duyarlı	Henüz belirsiz

antikoagülasyon düzeyini göstermekte yeterince duyarlı değildirler (117). Apiksaban ve rivaroksaban'ın maksimum etkinliği ilaç alındıktan 3 saat sonra, edoksabanın 2 saat sonra çıkar (118,119). Faktör X inhibitörleri arasında protrombin zamanına (PT) en çok etki eden rivaroksabandır, ardından sırasıyla edoksaban ve apiksaban gelir. Rivaroksaban PT'yi konsantrasyona bağlı bir şekilde uzatır. Test hassasiyeti büyük ölçüde kullanılan reaktife bağlıdır (120). Rivaroksabanın antikoagülan etkisi terapötik seviyenin üstündeyse PT normal olamaz, ama istenen düzeyde antikoagülan etkinliği varken de PT normal çıkabilir (113). Apiksaban için, kullanılan reaktife bağlı olarak, etkin antikoagülan etkinliğe ulaşılmış olsa bile PT normal bulunabilir. Bu nedenle PT, apiksabanın plazma ilaç konsantrasyonlarını tahmin etmek veya etkinliğini değerlendirmek için önerilmez (119). Edoksabanın çok yüksek dozlarında PT uzar (118).

11.2. dTT: Dabigatranın kandaki konsantrasyonu, ekarin veya trombin oluşumunun pıhtılaşma üzerine etkisini ölçen kalibre edilmiş fonksiyonel testler kullanılarak monitorize edilebilir (2). Dilue edilmiş trombin zamanı (diluted thrombin time - dTT) farklı dabigatran kan konsantrasyonlarında analitik olarak daha sensitif sonuçlar verdiği için tercih edilebilir. dTT ölçümü sırasında hastanın plazmasının seyreltilme işlemi için önceden bir havuzda toplanan normal insan plazması kullanılır. Bol miktarda sıgır ya da insan plazması eklenerek sitratlı plazmada trombin zamanı ölçülür. 37 C°'de fibrin pıhtısı

oluşumu için geçen süre saniye cinsinden kaydedilir. Plazmanın rekalsifikasyonu gerekli değildir. dTT fibrinojenin fibrine dönüşüm oranını yansıtır ve heparin ve dabigatran gibi direkt trombin inhibitörlerinin plazmada varlığından etkilenir (2,121).

11.3. ECT: Trombin oluşumunun inhibisyonunu gösterecek bir diğer platform ekarin pıhtılaşma zamanıdır (ecarin coagulation time-ECT) (122). Bir yılan zehiri olan ekarin protrombini meizotrombine dönüştüren bir enzimdir. Ortaya çıkan meizotrombin ise fibrinojeni aktive ederek suni bir in vitro koagülasyon başlatır. Ekarinin pıhtılaşmayı tetikleyici etkisi trombine göre daha zayıf olduğu için ortamdaki direkt trombin inhibitörü olan dabigatranın varlığı test süresinin uzatır, yani ECT direkt trombin inhibitörleri için daha sensitiftir (2). Ekarin ve dTT ölçümü yapan son jenerasyon cihazlarda pıhtılaşma süresi yerine kromojenik substratlar kullanılmaktadır (Ecarin Chromogenic Assay - ECA) (113).

HemosIL test (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA), DG-Clot DTI test (Grifols, Barselona, İspanya), Hyphen Hemoclot testi (Hyphen Biomed, Neuville-sur-Oise, Fransa) ve Technoclot DTI (Technoclon GmbH, Viyana, Avusturya) testlerinde koagulometri ile pıhtı oluşumu takip edilir. Koromojenik metodlar olan Biophen DTI testi (Hyphen Biomed, Neuillesur- Oise, Fransa) ve Innovance DTI (Siemens Healthineers, Marburg, Almanya) testleri ise fotometrik olarak takip edilebilen spesifik kromojenik bir substratın FIIa

tarafından test ortamından süpürülmesi esasına dayanır. STA-ECA II testi (Stago, Asnières sur Seine, Fransa) dabigatran konsantrasyonlarının ölçümü için kullanılabilir kromojenik ekarın testidir. Bu metotları karşılaştıran bir metaanaliz tüm testlerin kabul edilebilir düzeyde anlamlı sonuç verdiğini, ancak dabigatran konsantrasyonuna göre farklı testlerle farklı sonuçlar ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Düşük ve yüksek konsantrasyonları yakalayabilmek için en az iki kalibrasyon eğrisi elde edilmesi gerekliliği unutulmamalıdır. dTT ölçümlerinde DVT profilaksisi için kullanılırken 67 ng/mL, inme profilaksisi için kullanılırken 200 ng/mL üzerinde dabigatran düzeyleri artmış kanama riski taşır (2,113).

Faktör Xa inhibitörlerinin farmakodinamik etkilerini göstermek daha zordur. Dilue trombin zamanı ve ekarın ile indüklenen pıhtılaşma zamanı testleri faktör Xa inhibitörlerinden etkilenmez.

11.4. Anti Faktör Xa Testleri: Faktör Xa inhibitörleri rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve betriksaban konsantrasyonları ölçümü için fonksiyonel anti- faktör Xa testleri kullanılır. Bu testler Faktör Xa aktivitesini ölçer, kromojenik sentetik bir substratın faktör Xa tarafından süpürülmesi prensibine dayanır. Test ortamında faktör Xa inhibitörü bulunduğu floresan veren kromojenik maddenin süpürülmesi gerçekleşmeyecek veya gecikecektir. Bu testler ilk olarak düşük molekül ağırlıklı heparinin etkisini gösterebilmek amacıyla geliştirilmiş testlerdir. Faktör Xa aktivitesinin inhibisyon düzeyi, ilacı kullanan hastalarda, sağlıklı ilaç kullanmayan bireylerin serumları ile karşılaştırılarak belirlenir. Bu testlerde farklı ilaç dozlarında tepe noktasındaki Faktör Xa aktivitesi, Faktör Xa aktivitesi inhibisyonunun tepe noktasına çıkma süresi ve Faktör Xa aktivitesinin eğri altında kalan alanı ölçülerek antikoagülan etkinlik hakkında fikir sahibi olunmaya çalışılır (BIOPHEN DiXal, BIOPHEN Heparin LRT, STA Liquid Anti-Xa, Technochrom anti-Xa, HemosIL liquid anti-Xa, DG Chrom anti-Xa) (2).

HepTest test ortamında ekzojen faktör Xa'nın inhibisyonunu ölçer, heparinin faktör Xa'nın inaktivasyonunu katalize etme düzeyini esas alır. Rivaroksaban ve apiksaban için kullanılabilir, ancak klinik validasyon çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır (111).

11.5. LC-MS/MS: Faktör Xa inhibitörlerinin konsantrasyonlarını göstermekte kullanılacak bir diğer yöntem sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi'dir (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/ Mass Spectrometry, LC-MS/MS). LC-MS/MS, sıvı kromatografisi ve kütle spektrometrisinin fiziksel ayırıştırma ve kütle analizi yeteneklerini bir arada kullanan analitik bir kimya tekniğidir. Bu yöntem ilaç molekülüne doğrudan çok duyarlıdır bu nedenle pıhtılaşma prosedüründen etkilenmez. Kütle spektrometrisi ve anti-Xa kromojenik tahlilleri, faktör Xa inhibitörleri için en spesifik ve sensitif testler olarak görülmektedir. Ancak bu testler çok pahalı olmakla birlikte özel eğitimli personel gerektirir, ülke genelinde acil şartlarda ulaşılması bugün için pek mümkün gözükmemektedir (113,117).

11.6. Diğer Testler: NOAK'ların etkinliğini kantitatif olarak gösterebilecek bir diğer alternatif test trombin oluşturma testleridir (Thrombin Generation Test). Trombin oluşturma testleri hem hemostazı hem de antikoagülan etkinliği göstermek için yaklaşık yarıyıldır kullanılan bir testtir. In vivo hemostazı göstermekte PT ve aPTT'den daha duyarlıdır, protein C, protein S, antitrombin gibi doğal antikoagülanlardan etkilenmez. Son yıllarda floresan substratlar kullanıp bulanıklık düzeyini kaydeden otomatik testler geliştirilmiştir, en çok kalibre otomatize trombogramlar (Calibrated Automated Thrombogram - CAT, Asniers, Seine, Cedex, Fransa; Technothrombin TGA, Technoclone, Viyana, Avusturya) kullanılmaktadır.

Bu testte hasta plazması, pıhtı oluşturmak için doku faktörü, fosfolipidler, kalsiyum klorid ile karıştırılır. Zaman içinde trombin oluşumu ve çözülmesi takip edilir. Trombin oluşumu başlayana kadar geçen süre, tepe noktada trombin oluşumuna kadar geçen süre, tepe yüksekliği, eğri altında kalan alan ile hesaplanan total trombin miktarı ölçülerek kantitatif analiz yapılır. Dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ile yapılmış çalışmalar bu testin kan ilaç düzeyinden bağımsız olarak antikoagülan etkinliği gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak NOAK alan hastalarda kullanımının önerilmesi için, tromboz ve kanama ile test sonuçlarının korelasyonunu ortaya koyacak yeni klinik çalışmalar gereklidir (113).

Tromboelastografi ve rotasyonel tromboelastometri gibi viskoelastik testlerin NOAK'lar için sensitivitesi farklı çalışmalarda çok farklı bildirilmektedir. Düşük hatta terapötik konsantrasyonlarda bile sensitif olmadığı kabul edilmektedir (117). Mikro-akışkan bazlı faktör II-X inhibitörü testleri kanda NOAK saptamak için kullanılır. 30 ng/mL altındaki düzeylerde cerrahi işlem yapılabilir. İlaç düzeyi 50 ng/mL altına düştüğünde antidot uygulaması sonlandırılabilir (117).

NOAK konsantrasyonları ile Dilute Russell viper venom time (DRVVT) testi arasında kabul edilebilir bir korelasyon gösterilmiştir (123,124). Prothrombinase-induced clotting time (PiCT; Pentapharm, Basel, Switzerland), Claus metoduyla fibrinojen düzeyi ölçümü, tromboelastografi (ROTEM, Tem Innovations, Munich, Germany; TEG, Haemonetics, Braintree, MA) NOAK etkinliğini test etmek için kullanımı gündemde olan diğer aday testlerdir (125).

12. NOAK Kullanmakta İken İskemik İnme: Ne Yapmalı?

Tekrarlayan inme riski, ilk inmeden sonraki ilk 90 gün boyunca en yüksektir. Erken nöks, daha uzun hastanede yatış süresi ve artmış nörolojik sakatlık ve ölüm gibi ciddi sonuçlarla ilişkilidir. Bu nedenle anti-trombotik tedavi altında inme geçiren hastalarda tedavinin tekrar düzenlenmesi büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda kullanıma giren NOAK'lar NVAF'lu hastalarda primer ve sekonder inme önlenmesinde yeni bir tedavi dönemini başlatmıştır. VKA gibi geleneksel ajanlarla karşılaştırıldığında, NOAK'lar etkinlik, güvenlik (intraserebral kanama riski) ve kullanım kolaylığı açısından avantajlara sahiptir (126,127). Çalışmalarda NVAF'lu hastalarda inmeyi önlemede en az varfarin kadar etkili ve güvenli oldukları gösterilmiş olan NOAK'ların kullanımı giderek yaygınlaşırken, NOAK alırken inme gelişen hastalara yaklaşım konusundaki tartışmalar da artarak devam etmektedir. Hem iskemik hem de hemorajik inme gelişimi varfarine göre NOAK kullanan hastalarda daha düşüktür ancak klinik soru teşkil edecek oranda (yıllık iskemik inme riski %1-2, hemorajik inme riski %0.5) meydana gelmektedir (128).

Akut iskemik inme ile gelen hastalarda intravenöz trombolitik tedavi başlama açısından koagülasyon bozukluğunu hızla değerlendirmek büyük önem taşır. NOAK'lar için antikoagülan etkiyi kantitatif değerlendiren pratik bir test

yoktur (bkz. Bölüm 11). Dabigatran için aPTT; rivaroksaban, edoksaban ve apiksaban için ise anti-faktör Xa testleri yapılabilir (103). Rutinde kullanılan koagülasyon testleri NOAK'ların etkin plazma konsantrasyonunu güvenilir bir şekilde dökümente etmez. AHA'nın son önerisi NOAK alımı üzerinden en az 48 saat geçmemişse ve uygun laboratuvar testleri (aPTT, INR, platelet sayısı, ekarin pıhtılaşma zamanı, trombin zamanı ya da anti-faktör Xa aktivitesi gibi) normal olmadıkça IV tPA kullanılmaması şeklindedir (129). Literatürde NOAK kullanmakta iken iskemik inme gelişen hastalarda IV tPA kullanımı makul gösteren veriler de mevcuttur. GWTC-Stroke ("American Heart Association Get with the Guidelines-Stroke Registry") veri bankası bunlardan biridir. Bu veri bankasının 2018'de yapılan bir analizinde göre ilk 4,5 saat içinde IV tPA 42.887 akut iskemik inme hastasına verilmiş olup, bu hastaların 251'i NOAK (dabigatran 87, rivaroksaban 129, apiksaban 35) ve binbeşyüzü subterapötik (INR<1.7) VKA almaktaydı. Semptomatik post-tPA intrakranial kanama yüzdesi NOAK grubunda 4,8 ve varfarin alanlarda 4,9, OAK kullanmayanlarda 3,9 olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her üç grup arasında yaşamı tehdit eden ciddi hemorajik, hastane içi mortalite, taburculukta fonksiyonel durum gibi parametreler açısından da anlamlı fark bulunmamıştı (130).

NOAK kullanan ve iskemik inme geçiren hastalarda IV trombolize etkinlik ve güvenliğini araştıran bir meta-analizde ise 55 çalışmadan derlenen 492 NOAK altında (dabigatran 181, rivaroksaban 215, apiksaban 40, bilinmeyen NOAK 56 hasta) IV tPA uygulanan olguda en son NOAK alımı ile semptom başlangıcı arası sürenin medianının 8 saat olduğu görülmüştür. Çoğu hasta son NOAK dozunu inmeden önceki 24 saat içinde almıştır (%55 hasta 12 saat, %34 hasta 13-24 saat içinde). 2015'de idarucizumab, 2018'de andexanet alfa'nın kullanıma girmesi ve antikoagülasyonun tersine çevrilebilmesiyle kanama riskinde azalma ihtimali çıkmıştır. NOAK kullanırken gelişen akut iskemik inme hastalarında bu ajanlarla koagülopati düzeltildikten sonra IV rtPA kullanımını destekleyen veriler giderek artmaktadır. İmkan varsa bu ajanlar kullanıldıktan sonra erken dönemde de IV rt-PA uygulanabilir (131).

NOAK kullanırken iskemik inme geçiren hastada güncel verilere göre trombektomi, IV

TPA'dan daha güvenli görünmektedir. Bu konuyu ele alan bir çalışmada sadece mekanik trombektomi uygulanan OAK altındaki hastalarda (23 VKA, 9 rivaroksaban, 3 apiksaban, 1 dabigatran) kullanmayanlara göre intraserebral kanama, rekanalizasyon başarısı ve uzun dönem prognoz açısından anlamlı fark saptanmamıştır (132).

Varfarin alan hastalar için subterapötik antikoagülasyon tedavi başarısızlığının en yaygın nedeni iken NOAK alan hastalar için en sık nedenlerden biri atlanan dozlardır. Bir çalışmada rekürren iskemik inme riski uygun NOAK dozunda %1,9 iken, düşük NOAK dozunda %20 olarak bulunmuştur. Uygun ve düşük doz grubunda intraserebral kanama oranı arasında anlamlı fark görülmemiştir. Yani standart doz NOAK, intraserebral kanama riskini arttırmadan iskemik inme tekrarını azaltmaktadır (133). NOAK kullanan 713 AF'li hastanın karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada çoklu değişkenli analizlerde iskemik serebrovasküler olaylar NOAK yetersiz dozu, atrial dilatasyon, hiperlipidemi ve yüksek CHA₂DS₂-VASc skoru ile ilişkili bulunmuştur (134). ORBIT-AF çalışmasında ("Outcome Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation") NOAK ile tedavi edilen 7 hastanın 1'ine düşük doz NOAK ile reçete edildiğini bildirilmiştir (135). Yani düşük doz rekürrens için sık ve önemli bir neden olabilir.

Diğer önemli bir konu da NOAK kullanırken iskemik inme geçiren hastalarda tekrar OAK tedavinin başlanma zamanıdır. Bazal çalışmasında akut iskemik inme veya TIA ile başvuran sekonder profilaksi olarak NOAK ya da VKA başlanmış ardışık toplam 204 NVAF hastası en az 3 ay izlenmiş, erken (inmeden sonraki ilk 7 gün) başlanan hastalarda iyi fonksiyonel prognoz geç NOAK başlananlardan daha yüksek (%38'e %13) iken mortalite artışı olmamış ve hiç semptomatik intrakranial kanama görülmemiştir (136). Ancak bu konuda yapılan çalışmalar yeterli düzeyde değildir. NOAK'lar ile intraserebral kanama riskinin VKA'den daha düşük olduğu bilindiğine göre, akut iskemik inme sonrasında rekürren inmeden korunmak için tekrar NOAK başlanacaksa, en azından varfarin tekrar başlanma zamanı kadar (olasılıkla da daha erken) beklendikten sonra başlanması güvenli gözükmemektedir. Enfarktın büyüklüğüne göre değişimle birlikte ilk 7 günde başlanması da güvenli durmaktadır. Gerekli olan olgularda, özellikle geniş enfarktlarda daha çok

varfarin için önerilmiş olan OAK başlama zamanı algoritması NOAK'lar için de uygulanabilir (86). Özellikle tekrarlayan inme riski yüksek ve küçük iskemik lezyonları olan hastalarda, literatür verilerini de göz önüne aldığımızda, tedaviye inme sonrası ilk 7 gün içinde başlanması güvenli olabilir.

İnme tekrarını önlemek için tedavi kararında hastanın kullandığı NOAK ilacı düzenli alıp almadığı, doz atlayıp atlamadığı, uygun dozda alıp almadığı büyük önem taşımaktadır. Düşük doz bir NOAK kullanırken iskemik inme geçirmişse aynı molekül etkin doza çıkılabilir ya da başka bir NOAK'a geçilebilir. Standart etkin dozda bir NOAK kullanıyorsa, iskemik inme rekürrens önlenmesinde daha etkin olduğu düşünülen başka bir NOAK'a geçilebilir.

Etkinliği yüksek ve uygun dozda NOAK alıyorsa, terapötik aralıkta olduğu yakından izlenmek şartıyla VKA'ne geçilebilir. Ayrıca, NOAK endikasyonu tekrar gözden geçirilmeli, VKA'ne ihtiyaç olup olmadığı bir kez daha değerlendirilmelidir. Atrial apendiksın kapatılması düşünülebilir. NOAK altında inme geçiren tüm hastalar ilk kez inme geçiriyormuş gibi tekrar incelenmeli, inmenin başka bir nedeni (küçük damar hastalığı gibi) olabileceği akılda tutulmalı ve araştırılmalıdır. Tüm risk faktörleri tekrar değerlendirilmelidir (134). NOAK kullanmakta olan olgularda akut inme gelişiminde izlenecek olan stratejiyi belirlemek amacı ile planlanan "ARAMIS" gibi çalışmaların sonuçları, bu hastalara yaklaşımımıza ışık tutacaktır (136). Bu çalışmalar sonuçlanana daha kesin veriler elde edilene değin, fayda-zarar oranı gözetilerek, hangi tedavinin en uygun olduğuna her hasta özelinde karar verilmelidir.

13. Antiagregan NOAK Kombinasyonu

Koroner arter hastalığı ve AF ileri yaş ile birlikte daha sık görülür. Perkütan koroner girişim (PKG) hastaların yaklaşık %5-8'inde beraberinde AF gözlenir. Randomize kontrollü çalışmalar sonucunda AF'li hastaları embolik inme ve sistemik embolizmden korumada OAK'lar en etkin tedavi seçenekleridir ve mevcut kılavuzlarda CHA₂DS₂-VASc skoru ≥ 2 (erkek) ≥ 3 (kadın) hastalarda Klas I ve skoru erkek hastalarda 1 kadın hastalarda 2 olan hastalarda klas IIa kanıt düzeyinde OAK kullanımı önerilir (12). Dual antiplatelet tedavi de stent uygulamaları sonrasında hastaların stent trombozundan korunması için önerilmektedir. Ancak AF'si olan ve PKG önerilen hastalarda Asetil salisilik asit (ASA) +

OAK + Klopidoğrel'in tek başına OAK'la kıyaslandığında 3-4 kat kanama riskini arttırdığı gözlenmiştir (137). Birçok çalışmada ikili antiagregan tedaviye NOAK'ların eklenmesinin klinik fayda sağlamadığı gibi majör kanama oranlarını arttırdığı gözlenmiştir. ATLAS-ACS2TIMI 51 çalışmasında rivaroksaban 2x2,5 mg/gün veya 2x5 mg/gün ikili antiagregan ile birlikte verildiğinde iskemik olaylar daha az görülmekle birlikte majör kanamaların arttığı görülmüştür (138). APRAISE-2 çalışmasında da tam doz apiksaban ile ikili antiagregan kombinasyonunda görülen artmış majör kanamalar nedeniyle çalışma erken

sonlandırılmıştır (139). OAK ve P2Y₁₂ inhibitörü kullanan hastalarda ASA'nın erken kesilmesi veya sadece periprocedürel dönemde kullanılması birçok çalışmada araştırılmıştır. Bunlardan ilki olan randomize WOEST çalışmasında VKA+ASA+klopidoğrel ile VKA+klopidoğrel kolları karşılaştırılmıştır. Bu üçlü tedavi paradigması, VKA ve klopidoğrel kombinasyonunun konvansiyonel üçlü tedaviyle kıyaslandığında trombotik ve embolik olayları arttırmadan kanama komplikasyonlarının azaldığını gösteren bu çalışmadan sonra değişmiştir (140). Ardından yapılan 4 çalışmanın içerikleri Tablo 18'de özetlenmiştir (141-144).

Tablo 18. PKG sonrası antikoagulan ve antiagregankombinasyonu ile ilgili çalışmaların karakteristikleri.

	Üçlü antitrombotik tedavi	İkili antitrombotik tedavi	Eşlik eden kol	Hastalar (n)	Ortalama yaş (yıl)	Ortalama cins, n (%)	Geçirilmiş inme, n (%)	CHA ₂ -DS ₂ -VASc	HAS-BLED
Pioneer AF(142)	VKA-INR 2-3 P2Y ₁₂ inhibitörü+ASA	Rivaroxaban 1x15mg+ P2Y ₁₂ inhibitörü	Rivaroxaban 2X2,5mg+ ASA+ P2Y ₁₂ inhibitörü	2124	70	1582 (%74)	0 (%0)	3,7+/-1,6	3,0+/-0,9
RE-Dual PCI (141)	VKA-INR 2-3 P2Y ₁₂ inhibitörü + ASA	Dabigatran 2x150mg+ P2Y ₁₂ inhibitörü	Dabigatran 2x150mg+ P2Y ₁₂ inhibitörü	2725	69/72*	2070(%76)	226 (%8,3)	3,7+/-1,5	2,7+/-0,7
Augustus (143)	VKA-INR 2-3 P2Y ₁₂ inhibitörü	Apixaban 2x 5 mg+ P2Y ₁₂	İkincil randomizasyon +/- ASA	4614	71	3277(%71)	633 (%13,8)	3,9+/- 1.6	2,9+/-0,9
Entrust AF (144)	VKA-INR 2-3 P2Y ₁₂ inhibitörü+ ASA	Edoxaban 1x60mg + P2Y ₁₂	—	1506	70	1120 (%74)	189 (%12,5)	4.0 (3.0-5.0)	3.0 (2.0-3.0)

PIONEER AF-PCI çalışmasında daha önce inme profilaksisinde önerilmeyen düşük doz rivaroksaban kullanılmıştır. Orta yüksek riskli hastalarda daha çok iskemik inme gözlenmiştir. Bu nedenle orta yüksek riskli hastalarda inmeden korumada VKA temelli üçlü tedavi için yeterli bir alternatif gibi gözükmemektedir.

RE-DUAL PCI çalışmasında yüksek doz dabigatran kullanımında benzer iskemik risklerle birlikte daha düşük kanama oranları gözlenmiştir. Düşük dozda ise artmış iskemik risk mevcuttur. Genç hastalarda yüksek dozun kullanımı uygun bir endikasyon olabilir (142).

AUGUSTUS çalışmasında her iki antikoagulan kolunda iskemik ve embolik olaylar benzer olup ASA eklenmesiyle birlikte iskemik ve embolik olaylarda azalma olmamakla birlikte majör kanama oranlarının arttığı gözlenmiştir. İlk 30 günde eklenen ASA kanama artışına neden olurken iskemik ve embolik olaylarda azalmaya neden olmuştur ancak 30 günden daha uzun

kullanımında iskemik olayları azaltmadığı gibi ciddi kanamalarda artışa neden olmuştur. Özetle inme profilaksisinde kullanılan dozlarda güvenilir olduğu bu çalışmada gözlenmiştir. Apiksaban temelli ikili ve üçlü tedavilerde anlamlı artış gözlenmemiştir (143).

ENTRUST-AF PCI çalışmasında inme profilaksisinde onaylanan dozlarda P2Y₁₂ inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında VKA temelli üçlü tedaviye kıyasla daha az kanama gözlenmiştir. Ancak ilk haftada gözlenen artmış iskemik olay insidansı ASA'nın erken dönemde birkaç gün daha verilmeli mi sorusunu akla getirmiştir (144).

13.1. Yaşlılarda Dual Tedaviler: Yaşlı hastalarda NOAK'lar ile VKA'ya kıyasla daha az yan etki görülmesi beklenir. Major kanamalarla ve iskemik olaylarla ilgili yukarıda bahsedilen çalışmalarda yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak özetle AF'si olan yaşlı hastalarda PKG gerektiğinde periprocedürel ASA verilmesi ile birlikte NOAK ve klopidoğrel verilmesi uygun olabilir.

13.2. Fayda Zarar Değerlendirilmesi: NOAK temelli dual tedavilerde VKA temelli üçlü tedaviler ile karşılaştırıldığında majör kardiyovasküler olay riskinde %0,4 mutlak artış gözlenirken majör kanamalar açısından %1,1 mutlak azalma gözlenmekte ve fayda zarar açısından NOAK temelli ikili stratejiler lehine %0,7 mutlak fayda görülmektedir (145). AUGUSTUS çalışmasının alt analizinde üçlü tedavinin majör kardiyovasküler olaylar açısından ilk ayda avantajlı olduğu ancak 30 günden sonra bu faydanın devam etmediği gösterilmiştir (146).

13.3. ASA Tedavisi Süresi ve Stent Trombozu Riski: ASA'nın erken sonlandırılması stent trombozu riskini akla getirmektedir. Ancak tüm çalışmalarda stent trombozu riski düşük saptanmıştır. AUGUSTUS çalışmasında bir stent trombozunu engellemek için 250 hastaya ASA eklemek gerekirken ASA eklenen 55 hastadan birinde major kanama saptanmıştır. Bu nedenle

ASA'nın 30 günden sonra OAK+P2Y₁₂ inhibitörleri ile birlikte kullanımının gerekmediği sonucuna varılmaktadır. İlk ayda hasta bazında kanama ve iskemi riski değerlendirilerek karar verilebilir.

13.4. Karotis Stenoza Olan Hastalarda Yaklaşım: Karotis stent hastalarında periprocedürel iskemik olay riskini azaltmak için ikili antiplatelet tedavi önerilir (147). Hawkins ve arkadaşları antikoagülan tedavinin geçici olarak kesilerek ikili antiplatelet tedaviye geçilmesinin iskemik inme riskinde artış ile sonuçlandığını gözlemlemiştir (148). Hemorajik komplikasyon riskini en aza indirmek için eğer mümkünse VKA tedavisi alan NVAF hastalarında NOAK'a geçmek tercih edilebilir (149). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2020 kılavuzunun (150) oral antikoagülan ve antiagregan tedavilerin birlikte kullanılması gereken hastalarda tercih edilecek tedavi stratejileri ve kullanım süreleri ile ilgili önerileri Tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo 19: Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2020 rehber önerileri.

Akut koroner sendromu (AKS) olan AF hastalarında öneriler	Sınıf	Seviye
Komplike olmayan PCI uygulanan AKS'li AF hastalarında, stent trombozu riski düşükse ve kanama riskiyle ilgili endişeler, stent trombozu riskiyle ilgili endişelerin önüne geçiyorsa aspirinin erken kesilmesi (<1 hafta) ve bir OAC ve bir P2Y ₁₂ inhibitörü (tercihen klopidogrel) ile ikili tedaviye 12 aya kadar devam edilmesi önerilir	I	B
AKS dan sonra 1 haftadan uzun süre Aspirin, klopidogrel ve OAK ile üçlü tedavi ancak kanama riskinden daha fazla stent trombozu endişesi olduğunda en fazla 1 ay süre ile önerilebilir. Tedavi planı, hastaneden taburcu olurken açıkça belirtilmelidir.	IIa	C
AF'li hastalar için genel öneriler ve eş zamanlı antiplatelet tedavi endikasyonu	Sınıf	Seviye
NOAC için uygun AF hastalarında, antiplatelet kombinasyonu gerekliliğinde VKA yerine NOAC tercih edilmesi önerilir	I	A
Kanama riski yüksek olana hastalarda (HAS-BLED>3) kanama riskini azaltmak için tekli veya DAPT süresince Rivaroxaban 20mg yerine Rivaroxaban 15 mg tercih edilmelidir.	IIa	B
Kanama riski yüksek olana hastalarda (HAS-BLED>3) kanama riskini azaltmak için tekli veya DAPT süresince Dabigatran 150mg yerine Dabigatran 110 mg tercih edilmelidir	IIa	B
VKA endikasyonu olan hastalarda antiplatelet kombinasyonu gerektiğinde TTR%70 INR 2-2,5 arasında olacak şekilde dikkatlice düzenlenmelidir.	IIa	B
PCI uygulanan AF'li kronik koroner sendrom hastalarında öneriler	Sınıf	Seviye
Komplike olmayan PCI'den sonra, aspirinin erken kesilmesi (<1 hafta) ve 6 aya kadar OAC ile ikili tedaviye devam edilmesi kullanılan stent türünden bağımsız olarak stent trombozu riski düşükse veya kanama riski ile ilgili endişeler stent trombozu riskiyle ilgili endişelerin önüne geçiyorsa önerilir.	I	B
Stent trombozu riski yüksek olduğunda 1 haftadan daha uzun süre aspirin, klopidogrel ve OAC ile üçlü tedavi ancak kanama riskinden daha fazla stent trombozu endişesi olduğunda en fazla 1 ay süre ile düşünülmelidir. Tedavi planı, hastaneden taburcu olurken açıkça belirtilmelidir.	IIa	C

Tüm çalışmalardan çıkan ortak sonuç, kanama yoğun antitrombotik tedavi ile artmaktadır. PKG yapılan AF hastalarında inmenin ve koroner iskeminin önlenmesi için inme profilaksisinde önerilen dozların kullanımı önerilir. NOAK temelli stratejiler VKA temelli stratejilere göre daha az kanama riskleri nedeniyle tercih edilmelidirler. 30 günden sonra ASA eklenerek uygulanan üçlü tedavilerin kullanımını destekleyen veri yoktur. İlk ay içerisinde stent trombozu riski nedeniyle bu hasta grubunda fayda zarar oranları değerlendirilerek hasta bazında optimal antitrombotik tedavi kararı verilmelidir. Yüksek inme riski olan yaşlı hastalarda doz azalmaktan kaçınılmalıdır.

14. NOAK Kullanan Hastada Hemorajik İnme

Antikoagülan tedavi alan hastalarda bu tedavi ile ilişkili intrakraniyal kanamalar; intraserebral, intraventriküler, subaraknoid, subdural ve epidural mesafelere olabilmektedir. Bu kanamalar bazen defisit oluşturmamayan hafif ve geçici, bazen de hayati tehdit edebilecek kadar ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Antikoagülan ile ilişkili intrakraniyal kanaması olan hastalarda hematoma büyümesi, nörolojik kötüleşme, major sakatlık riski ve ölüm nedeniyle antikoagülasyonun kesilmesi ve tersine çevrilmesi acil bir tıbbi durumdur. Burun kanaması, ciltte morarma, yavaş gastrointestinal kanamalar gibi minör kanamalar genellikle lokal hemostatik önlemler ile konservatif olarak yönetilebilir. Ancak ciddi majör kanaması olan hastalar yoğun bakım ortamında uygun hemodinamik destek verilerek tedavi edilmelidir. Kanama yönetimi için seçenekler arasında aktif kömür veya hemodiyaliz ile ilacın uzaklaştırılması, antifibrinolitik ajan, pıhtılaşma faktörü ürünleri (PCC: "Prothrombin Complex Concentrate", aPCC:"activated Prothrombin Complex Concentrate"), spesifik antidotlar ve/veya cerrahi müdahaleler sayılabilir (Tablo 20).

14.1. Majör Kanaması Olan Tüm Hastalar İçin Yapılması Gereken Temel Tedavi Stratejileri

Tüm antikoagülan ve antiplatelet tedavi derhal kesilmelidir.

Hızlı ve sürekli hemodinamik değerlendirme yapılmalıdır.

Etkili bir hava yolu ve geniş çaplı bir venöz damar yolunun açık olmasına dikkat edilmelidir.

Vücut ısısı, kan pH ve kalsiyum dahil elektrolit dengesinin optimizasyonu sağlanmalıdır.

Akut intraserebral kanamalarda rehber önerilere uygun olarak 150-220 mmHg sistolik kan basıncının 140 mmHg eşğine kadar, 220 mmHg ve üzerindeki sistolik kan basıncının ise 140-160 mmHg sınırlarına kadar düşürülmesinin makul bir hedef olduğu önerilmektedir (151).

Trombosit transfüzyonu, trombosit sayısı < 100,000 /microL veya bilinen bir trombosit fonksiyon kusuru olan bir birey için uygundur.

Hemoglobin düzeyi, hem kanamanın şiddetini değerlendirmek hem de eritrosit tranfüzyonunun gerekliliğini belirlemek için yararlı olabilir.

NOAK'ların renal bağımlılığı düşünüldüğünde, belirgin kanaması olan hastalarda kreatinin ve kreatinin klerensi bakılabilir. Ayrıca, üremi trombosit fonksiyonunu bozarak hemostazı daha da azaltabilir.

Karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek bize azalmış hemostazı artırmak için bir katkı sağlayabilir.

14.2. Antikoagülan Ajanın Etkisini Geri Çevirmek İçin Yapılması Gereken Tedavi Stratejileri

Dabigatran için spesifik antidot Idarucizumab (Praxbind®) iken, direkt faktör Xa inhibitörleri için antidot Andexanet alfa (AndexXa®)'dir.

Pıhtılaşma faktörü ürünleri (PCC ve aPCC) gibi nonspesifik ajanlar,

Antifibrinolitik ajanlar,

Desmopressin (DDAVP®),

Dolaşımdan veya gastrointestinal sistemden ilacın uzaklaştırılması; oral aktif kömür uygulaması gastrointestinal sistemden henüz emilmemiş olan antikoagülanları tutarak sistemden uzaklaştırabilir.

Hemodiyaliz.

Bu stratejiler klinik deneyimler ve olgu serilerinden elde edilen verilere dayandırılarak oluşturulmuştur. Burada amaç hayati tehdit eden kanama riskini, artırılabilen tromboz riski ile dengelemeye çalışmaktır. Bununla birlikte PCC ve bazı antidotlar tromboza neden olma potansiyeline sahip olduklarından minör kanaması olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Yani bir başka deyişle bu ürünlerin kullanımı rutin veya "standart bakım" olarak düşünülmemelidir. Klinisyen oluşabilecek trombozun farkında olmalıdır.

Tablo 20. NOAK ile ilişkili kanama sonrası tedavi stratejileri.

Kanama tipi	Ajan	Olası müdahaleler
Majör kanama <ul style="list-style-type: none"> İntrakranial Retroperitoneal Kompartman sendromu Masif gastrointestinal 	Dabigatran (Pradaxa®)	<ul style="list-style-type: none"> Idarucizumab aPCC (FEIBA®) * Antifibrinolitik ajan Antikoagülan kesilmesi Oral aktif kömür Hemodiyaliz Anemi için gerekirse eritrosit süspansiyonu Trombositopeni için trombosit süspansiyonu Cerrahi
	Rivaroxaban (Xarelto®) Apixaban (Eliquis®) Edoxaban (Lixiana®) Betrixaban (Bevyxxa®)	<ul style="list-style-type: none"> Andexanet alfa (AndexXa®) PCC (Kcentra®) Antifibrinolitik ajan Antikoagülan kesilmesi Oral aktif kömür Hemodiyaliz Anemi için gerekirse eritrosit süspansiyonu Trombositopeni için trombosit süspansiyonu Cerrahi
Minör kanama <ul style="list-style-type: none"> Epistaksis Morarma Yavaş gastrointestinal 	Dabigatran (Pradaxa®)	<ul style="list-style-type: none"> Lokal hemostatik önlemler Antikoagülan kesilmesi Yarılanma ömrü ¶ Antifibrinolitik ajan
	Rivaroxaban (Xarelto®) Apixaban (Eliquis®) Edoxaban (Lixiana®) Betrixaban (Bevyxxa®)	<ul style="list-style-type: none"> Lokal hemostatik önlemler Antikoagülan kesilmesi Yarılanma ömrü ¶ Antifibrinolitik ajan

aPCC: activated Prothrombin Complex Concentrate

* aPCC sadece Idarucizumab kullanılmıyorsa ve/veya devam eden kanamanın saatler içinde ölümcül olma olasılığı yüksekse kullanılması önerilir

¶ Böbrek fonksiyonu bozuldukça özellikle Dabigatran'ın yarı ömrü uzayacaktır. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde de Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban ve Betrixaban'ın yarı ömrü uzayacaktır.

14.2.1. Idarucizumab (Praxbind®):

Dabigatran (direkt trombin inhibitörü) antikoagülasyonun tersine çevrilmesinde kullanılan ve 2015 yılında FDA onayı alan ilk antidottur (74). Kullanım şekli, art arda iki infüzyon (2x2,5 g küçük şişe) şeklindedir. Idarucizumab normal TT olan hastalarda kullanılmamalıdır.

14.2.2. Andexanet Alfa (AndexXa®):

Rivaroksaban ve Apiksaban ile oluşan kanamaları tersine çevirmek için 2018 yılında FDA onayı almış bir antidottur. Düşük doz - 30 mg/dk 400 mg bolus, ardından 2 saat 480 mg infüzyon (Rivaroksaban ≤ 10 mg, Apiksaban ≤ 5 mg veya faktör Xa inhibitörünün son dozundan bu yana ≥ 8 saat geçtiyse). Yüksek doz - 30 mg/dk 800 mg bolus, ardından 2 saat 960 mg infüzyon (Rivaroksaban > 10 mg, Apiksaban > 5 mg veya faktör Xa inhibitörünün son dozundan bu yana ≤ 8 saat geçtiyse) şeklinde kullanılır. Yapılan bir çalışmada faktör Xa inhibitör kullanımı ile ilişkili

akut majör kanaması olan hastalarda Andexanet alfa kullanılması sonrası iyi hemostatik etkinlik görülmüştür (73).

14.2.3. Pıhtılaşma Faktörü Ürünleri: Bu grupta aktive edilmemiş PCC ve aktive edilmiş PCC bulunur. PCC, plazmadan saflaştırılmış protein C ve protein S ile birlikte yüksek seviyelerde üç veya dört pıhtılaşma faktörü (II, VII, IX ve X) içerirler. İntravenöz olarak dakikada 2 ml hızında uygulanması tavsiye edilmektedir. Etkinlik açısından sabit dozlamının daha kolay uygulanabilir olduğunu gösterilmiştir (152). Risk-yarar oranının ön görülememesi nedeniyle ikinci doz pek önerilmez. aPCC, aktif formda en az bir faktör içeren PCC'lerdir.

FEIBA®, Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan tek aPCC'dir. Diğer ülkelerde de farklı isimlerle mevcuttur. FEIBA® için önerilen doz aralığı 50 - 100 ünite/kg'dır. Öneriler, Andexanet ve PCC ürünlerini birlikte kullanmama yönündedir.

14.2.4. rFVIIa (Recombinant Activated Factor VII): rFVIIa'nın in vitro olarak koagülasyonu sağladığı gösterilmiş olsa bile hayvan kanama modelleri direkt oral antikoagülan ile ilişkili kanamalarda rFVIIa'nın yararlı olacağını düşündürmemiştir.

14.2.5. Plazma Ürünleri: Taze dondurulmuş plazma (TDP) kullanımı, dilüe koagülopati geliştirmiş olan ağır kanamalı hastalarda masif transfüzyon protokolünün bir parçası olarak uygun olabilir. Ancak, bu plazma ürünlerin hacimsal aşırı yük ve enfeksiyon bulaşması gibi çeşitli potansiyel riskler taşıması nedeniyle direkt oral antikoagülanlara bağlı kanamalarda kullanımı pek önerilmemektedir.

14.2.6. Antifibrinolitik Ajanlar: Tranexamic asit ve epsilon aminocaproic asit gibi antifibrinolitik ajanlar şiddetli kanama için kullanılabilir. Her ikisinin de oral ve intravenöz formları vardır. Ancak, majör ve hayati tehdit eden kanamalar için intravenöz uygulama tercih edilir.

14.2.7. Desmopressin (DDAVP®): Düşük tromboz riski, düşük maliyet ve yaygın kullanılabilirlik göz önüne alındığında majör ve hayati tehdit eden direkt oral antikoagülan ile ilişkili kanaması olan hastalarda uygun olabilir. Subkutan veya intravenöz olarak kullanılabilir. Doz 0,3 mcg/kg'dır.

14.2.8. Oral Aktif Kömür: Oral antikoagülan dozu son iki saat içinde alındıysa oral aktif kömür uygulaması önerilebilir. Doz, 50-100 g'dır.

14.2.9. Hemodiyaliz: Seçilmiş hastalarda eğer ilaç uzaklaştırma potansiyeli yüksek ise hemodiyaliz kullanılabilir (Dabigatran). Direkt faktör Xa inhibitörleri (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Betrixaban) hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

İntrakraniyal kanamalar sonrası NOAK başlanması kararı zordur. Hastanın tromboembolizm riski ve hemorajik komplikasyon arasındaki denge gözetilerek hasta bazlı bireysel karar verilmelidir. Bu tip hastalarda sol atrial apendiks kapama yönteminin NOAK'a alternatif bir tedavi olabileceği de akılda tutulmalıdır.

15. Yüksek Hemorajik İnme Riski Altında Atrial Fibrilasyonda NOAK

AF, iskemik inme riskini beş kat arttıran kompleks tıbbi bir durumdur (153). Antikoagülan tedavinin AF'li hastaların üçte ikisinde iskemik inme riskini azalttığı ve bunu ekstrakraniyal kanamada minimal artış ile sağladığı bildirilmiştir (154,155). Her antikoagülasyon kararının

doğasında kanama riski vardır; ancak öngörülmesi zor olan ciddi komplikasyonlardan biri nispeten az görülmekle beraber, daha ölümcül seyreden ve de sağ kalanlarda ağır engellilik ile ilişkilendirilen intrakraniyal kanamalardır (156,157).

Etkisini faktör-Xa inhibisyonu ile gösteren rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban ile direkt trombin inhibitörü olan dabigatran eteksilat genel olarak NOAK olarak isimlendirilirler ve vitamin K antagonisti ilaçlarla kıyaslandıklarında etkilerinin daha erken başlaması, ilaç etkinlik takibine gerek duyulmaması, gıda etkileşimlerinin nadir olması, daha düşük yan etki profili göstermeleri gibi önemli avantajları bulunur (158). Tüm bu pozitif özelliklerinin yanı sıra riskli durumlarda etkinliklerini değerlendirebilecek standart laboratuvar testleri ve koagülasyon belirteçlerinin olmaması, kanama komplikasyonu gelişmesi halinde henüz iyi belirlenmiş antidotlarının el altında yaygın kullanımda bulunmaması gibi ciddi dezavantajları da vardır (159). Bu nedenle tedavi öncesinde, iskemik-hemorajik inme risk analizleri ile fayda-zarar dengesini belirlemek NOAK'larla antikoagülasyonda daha fazla önem arz etmektedir.

15.1. NOAK'lar ve Hemorajik İnme Riski: RE-LY çalışmasında, yıllık hemorajik inme oranları varfarin grubunda %0,38, 110 mg dabigatran grubunda %0,12 (p<0.001) ve 150 mg dabigatran grubunda %0,10 (p<0.001) idi. İntrakraniyal kanama oranları varfarin grubunda (%0,74), hem düşük doz hem de yüksek doz dabigatran grubuna göre yüksekti (sırasıyla %0,23, %0,30, p<0,05). 110 mg'lık dozla karşılaştırıldığında, 150 mg'lık dabigatran dozu, artmış majör kanama riskine (p=0,052) sahipti ancak net klinik yarar iki doz için hemen hemen aynıydı (6). ROCKET AF çalışmasında hemorajik inme ile sonlanım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, intrakraniyal kanama rivaroksaban grubunda anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla yıllık %0,5, %0,7, p=0,02) (8). ARISTOTLE çalışmasında apiksaban grubunda hemorajik inme oranı varfarin grubuna göre %49 daha düşük ve iskemik inme geçirenlerde hemorajik transformasyon oranları da varfarin grubuna göre daha düşüktü. İntrakraniyal kanama oranı apiksaban grubunda yılda %0,33 ve varfarin grubunda yılda %0,8 idi (P <0,001) (9). Son olarak ENGAGE-AF-TIMI çalışmasında yıllık hemorajik inme oranı varfarin ile %0,47, yüksek doz edoksaban ile %0,26 ve

düşük doz edoksaban ile %0,16 ($p<0,001$) idi. İntrakraniyal kanama oranları varfarinde (%0,85), yüksek doz edoksabanda (%0,39) ve düşük doz edoksabanda (%0,26) idi ($p<0,001$). Yüksek doz edoksabanda; düşük doza göre artmış hemorajik inme oranları azalmış, iskemik inme oranları dengelenmiş ve net klinik yarar benzer kalmıştı. Sonuç olarak hemorajik inme insidansı her iki edoksaban dozunda da varfarine göre anlamlı olarak daha düşüktü (10).

Bu çalışmaların ardından NOAK'ların etkinlik ve güvenliği dört çalışmanın metaanalizi ile araştırıldı ve yüksek doz NOAK kullanan hastalar değerlendirilmeye alındı. Bu metaanalizin sonucunda NOAK'ların varfarinle karşılaştırıldığında inme ve sistemik embolik olayları %19 oranında azalttığı (relatif risk 0.81) ve bunun dışında hemorajik inme ($p<0,0001$), bütün nedenlerden ölüm ($p=0,0003$) ve intrakraniyal kanamanın ($p<0,0001$) NOAK grubunda daha az olduğu gösterildi (11).

Yakın zamanda yapılan toplum temelli bir kohort çalışmasında varfarine kıyasla NOAK'ların benzer veya daha iyi etkinlik ve güvenliğe sahip olduğu ve NOAK tedavisinin avantajlarının en çok 80 yaş altı hastalarda standart dozlarla ve 80 yaş üstü hastalarda düşük dozlarda belirgin olduğu da gösterildi (160).

15.2. Yüksek Kanama Risk Değerlendirilmesi: İnme riskini belirlemede klinik, elektrofizyolojik, biyolojik, radyolojik ve genetik belirteçlere dayanan çeşitli faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir (156). Komorbid durumlar AF'li hastalarda hem inme rekürrensini hem dekanama riskini etkileyerek antikoagülasyon kararını zorlaştırmaktadır (12). CHA₂DS₂-VASc skoru; valvüler olmayan AF'li bir hastada 1 yıllık tromboemboli riskini belirlemeye yardımcı olabilecek çeşitli risk sınıflandırma şemalarından biridir ve günümüzde, kılavuzların çoğu antikoagülasyon tedavisine karar vermek için CHA₂DS₂-VASc skorunun (Tablo 4) kullanılmasını Sınıf 1, Kanıt A düzeyinde önermektedir (12,161). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) AF yönetim kılavuzunda da kullandığı bu şemada skoru ≥ 2 olan her hastaya öncelikli NOAK olmak üzere oral antikoagülan tedavi önerilmekte, skoru 1 olan hastalarda oral antikoagülan tedavinin tercihi vurgulanmakta, skoru 0 olan hastalarda ise antitrombotik tedavi önerilmemektedir (12). Ek olarak, HAS-BLED kanama risk şemasına da (Tablo 3) bu kılavuzda yer verilmiş, yüksek kanama riski,

skor ≥ 3 olarak tanımlanmış ve bu durumda antitrombotik tedavinin dikkatli takibi önerilmiştir (12,162,163). HAS-BLED dışında, oral antikoagülan tedavi alan AF hastalarında değişik sayı ve çeşitlilikte parametreler içeren başka kanama risk şemaları da geliştirilmiştir (Tablo 21) (163,164). Ancak bu durum kullanılan parametrelerin karmaşık ve değişken özellikler göstermesi nedeni ile yanlış anlaşılmalara ve uygunsuz kullanımlara yol açmıştır (162,164). Bu nedenle kılavuzlar kanama risk skorlarının kullanımını veya değerini vurgulamak yerine daha çok modifiye edilebilir kanama risk faktörlerine odaklanmışlardır (Tablo 22) (12). Ancak kanama riski, sadece başlangıçta veya sonlanımda belirlenen modifiye edilebilir risk faktörlerinden ibaret değildir ve pek çok değişkenin olduğu dinamik bir süreçtir (165). Modifiye edilebilir risk faktörleri ile yaygın kullanılan diğer kanama risk şemalarının karşılaştırıldığı güncel bir çalışmada en yüksek c-indeksi HAS-BLED şemasında saptanmıştır (165). Kanama risk şemalarının AF'li hastalarda kanama riski belirlenmesinde kullanımını Sınıf IIa, Kanıt B düzeyinde kılavuz önerisindedir.

Güncel bir çalışmada antikoagülasyon ilişkili intrakraniyal kanaması olan hastaların başlangıç CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED skorları belirlenmiş ve de birbirlerinden çıkartılarak risk optimizasyonu değerlendirilmiştir. Yaklaşık üçte birinin NOAK kullandığı antikoagülasyon ilişkili intrakraniyal kanamalı hasta kohortunda, hastaların sadece %50'sinde başlangıçtaki kanama riskinin yüksek olduğu saptanmış ve de hemorajik komplikasyon riskinin daha keskin olarak tahmin edilebilmesi için biyobelirteçlere olan ihtiyaçtan bahsedilmiştir (166).

CROMIS-2 çalışması, yeni iskemik inme veya geçici iskemik atak geçirdikten sonra antikoagüle edilen AF'li hastalarda serebral mikrokanama varlığının, rekürren iskemik inmeyi artırmaksızın semptomatik intrakraniyal kanamanın bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir (157).

NOAK ilişkili kanamayı öngörebilmek için ilaç farmakokinetiğine ve hemostaz düzenine doğrudan etkisi olup bazı kanama riski şemalarında yer almış hepatik ve renal fonksiyon testleri ile trombositopeni, anemi gibi klasik parametrelere ek olarak IL-6, CRP, vWF, yüksek-sensitif troponin, NT-proBNP, sistatin-C, büyüme diferansiyasyon faktörü-15 (oksidatif stres belirteci) gibi farklı biyobelirteçler de araştırılmış

Tablo 21. Kullanılma sıklıklarına göre çeşitli kanama risk şemalarında yer alan parametreler (164).

Parametrenin 10 İyi bilinen Kanama Şemasında Kullanılma Sıklığı		Risk Faktörü Parametreleri	ABC	ORBIT	ATRIA	HAS-BLED	HEMORRHAGES	Shireman	IMPROVE	Ruiz-Gimenez	Kuijer	OBRI
10/10	Yaş	≥85		√	√		√		√	√		
		≥75										
		≥70						√				
		≥65				√						√
		≥60									√	
		≥50	√									
8/10	Anemi			√	√		√	√	√	√	√	√
7/10	Eski/Uzak kanama		√	√	√	√	√	√				√
6/10	Renal hastalık			√	√	√	√			√		√
4/10	Malignite						√		√	√	√	
3/10	İnme					√	√					√
3/10	Karaciğer hastalığı					√	√		√			
3/10	Hipertansiyon			√	√	√	√					
3/10	Alkol aşırı tüketimi				√	√	√	√				
3/10	Kombine antiplatelet tedavi		√		√	√	√	√				
2/10	Yakın geçmişte kanama							√		√		
2/10	Kadın cinsiyet							√			√	
2/10	Diyabetes mellitus							√				√
2/10	Azalmış trombosit sayısı						√		√			
1/10	Miyokard Enfarktüsü											√
1/10	Biyobelirteçler		√									
1/10	Labil INR				√							
1/10	Artmış düşme riski						√					
1/10	Genetik faktörler						√					
1/10	Başvurudan 3 ay önce kanama öyküsü								√			
1/10	Koroner yoğun bakım / Koroner bakım ünitesi								√			
1/10	Santral venöz kateter								√			
1/10	Romatizmal hastalık								√			
1/10	Klinik olarak aşikar pulmoner embolizm									√		
	Toplam Risk Faktörü Sayısı		3	5	5	9	12	8	10	6	3	7

ve etkili olabilecekleri bildirilmiştir. Ancak bu biyobelirteçler ile ilgili veriler henüz sınırlı sayıdadır (156). AF'li hastalarda kanama riski değerlendirilmesinde, yüksek-sensitif troponin ve natriüretik peptid benzeri biyobelirteçlerin seçilmiş olgularda bakılması Sınıf IIb, Kanıt B düzeyinde klavuz önerisi olarak yerini almıştır (12). Risk şemaları tedavi kararında hızlı yol göstermeleri açısından basit ve faydalı araçlardır. Ancak; sınırlı parametreler içermeleri ve bunların etki güçlerinin detaylı ele alınmaması, bireysel farklılıkların neden olduğu heterojenite, skorun dinamik süreçte değişebilme potansiyeli gibi faktörlerden ötürü bu faydanın kısıtlı olduğu unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, yüksek hemorajik inme riski

olan AF'li hastaların tedavisinde doğru strateji sadece antikoagülan tedaviye değil kanama riskini azaltacak önlemlere de odaklanmak olacaktır. Hipertansiyon, ilaç kullanımı, alkol tüketimi gibi bilinen modifiye edilebilir risk faktörlerinin düzeltilmesi, hastaların daha yakın monitorizasyonu, gerekli olgularda intrakraniyal anevrizma, gastrointestinal ülserler gibi kanamayı tetikleyebilecek tedavi edilebilir risklerin ortadan kaldırılması, alternatif yeni terapötik seçenekler, daha optimal risk skorlama şemalarının kullanılması ve de gerekli durumlarda tedaviye ara verilmesi, kesilmesi ve yeniden başlatılması dahil olmak üzere zor kararların multidisipliner bir ekip tarafından alınması bu tedavi stratejilerinin özeti olarak sayılabilir.

Tablo 22. Modifiye edilebilme durumlarına göre kanama risk faktörleri (12).**Modifiye edilebilir**

- Hipertansiyon (özellikle sistolik kan basıncı > 160 mmHg olduğunda)
- OAK kullananlarda "labil INR" veya "Terapötik aralıkta olma zamanı <60%"
- Antiplatelet, NSAID gibi kanamaya yatkınlık sağlayıcı ilaç kullanımı
- ≥ 8 alkol alımı / hafta

Potansiyel olarak değiştirilebilir kanama risk faktörleri

- Anemi
- Bozulmuş renal fonksiyonlar
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonları
- Azalmış trombosit sayısı veya fonksiyonu

Modifiye edilemeyen kanama risk faktörleri

- Yaş (>65)(≥75)
- Major kanama öyküsü
- Diyaliz bağımlı böbrek hasarı veya renal transplant
- Siroz
- Malignite
- Genetik faktörler

Biyomarker bazlı kanama risk faktörleri

- Yüksek-sensitif troponin
- Büyüme diferansiyasyon faktörü-15
- Serum kreatinin / tahmini kreatinin klirensi

16. NOAK Kullanımında Türkiye'deki Düzenleme: Mevcut Durum ve Düzeltmesi Gereken Unsurlar

NOAK kullanımının ülkemizdeki durumu; ruhsatlandırma / terapötik endikasyonlar ve Sosyal güvenlik Kurumu (SGK)'nun geri ödeme yapma endikasyon / koşulları şeklinde iki ana başlıkta değerlendirilerek incelenmelidir. Bu nedenle konu, ülkemizde ruhsatı olan ürünlerin prospektüs bilgilerinin incelenmesi ve Sağlık Uygulama Tebliği'nin (SUT) gözden geçirilmesi ışığında düzeltilmesi gereken unsurlar, öneriler şeklinde iki bölümde incelenecektir.

16.1. Ruhsatlanmış ve Kullanımı Olan NOAK'ların Terapötik Endikasyonları: Ülkemizde ruhsatlanmış ve kullanımda olan NOAK kategorisindeki ilaçlar; ruhsatlandırma tarihleri sırasına göre dabigatran (Pradaxa®), rivaroksaban (Xarelto®), apiksaban (Eliquis®), edoksaban (Lixiana®) olmak üzere dört adettir. Aşağıda prospektüs bilgilerinden alınan kullanma endikasyonları listelenmiştir. Prospektüs bilgileri firmalar tarafından oluşturulmuş olup aynen alındığı için ticari isimleri kullanılmıştır.

16.1.1. Paradaxa® Endikasyonlar: Pradaxa® elektif total kalça replasman cerrahisi ya da total diz replasman cerrahisi geçiren erişkin hastalarda venöz tromboembolik (VTE) olayların primer önlenmesinde endikedir. İnme veya geçici iskemik atak öyküsü, ≥ 75 yaş, kalp yetmezliği (New York Kalp Derneği (NYHA) Sınıf ≥II), diabetes mellitus; hipertansiyon gibi risk

faktörlerinden bir ya da daha fazlasına sahip, nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu erişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde (SPAF) endikedir. Akut derin ven trombozu (DVT) ve/veya pulmoner embolizmin (PE) tedavisinde endikedir.

16.1.2. Xarelto® Endikasyonlar: Xarelto® non-valvüler atriyal fibrilasyonu olan; konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş ≥75, diabetes mellitus, önceden geçirilmiş inme ya da geçici iskemik atak gibi bir ya da birden fazla risk faktörüne sahip yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesinde endikedir. Xarelto yetişkin hastalarda, Derin Ven Trombozu (DVT) tedavisi ile akut DVT sonrası rekürren DVT ve Pulmoner Embolizmin (PE) önlenmesinde endikedir. Xarelto® yetişkin hastalarda Pulmoner Embolizm (PE) tedavisi ile rekürren PE ve DVT'nin önlenmesinde endikedir.

16.1.3. Eliquis® Endikasyonlar: Elektif kalça veya diz replasmanı operasyonu geçirmiş yetişkin hastalarda venöz tromboembolik olayların (VTE) önlenmesi, geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak (GİA), 75 ve üzeri yaş, hipertansiyon, diyabet, semptomatik kalp yetmezliği (NYHA Sınıf II ve üzeri) gibi bir veya daha fazla risk faktörü bulunan NVAf yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi, yetişkinlerde derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolinin (PE) tedavisi ve tekrarlayan DVT ve PE'nin önlenmesi için Eliquis® kullanımı endikedir.

16.1.4. Lixiana® Endikasyonlar: Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 ve üzeri yaş, diyabet, geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak (GİA) gibi bir veya daha fazla risk faktörü bulunan nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) yetişkin hastalarda inme ve sistemik embolizmin önlenmesi, yetişkinlerde derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolinin (PE) tedavisi ve tekrarlayan DVT ile PE'nin önlenmesi amacıyla Lixiana® kullanımı endikedir.

Prospektüslerin tedavi endikasyon bilgileri incelendiğinde, nörolojik açıdan inmenin önlenmesi, derin ven trombozu ve pulmoner embolinin tedavisinde kullanım alanı olduğu görülmektedir. İnmenin önlenmesi açısından geçici iskemik atak veya iskemik inmesi olan nonvalvüler atriyal fibrilasyon hastalarında kullanılabilirler. Ayrıca daha TİA ya da inme semptomu olmayan NVAF hastalarında, yukarıda da bahsedilen ek risklerin varlığında önleme amaçlı kullanıma endikasyonları vardır. Birçok akut ya da kronik nörolojik hastalık, hastanın hareketlerinde azalmaya ve yatağa bağlı kalmasına yol açabilir. Bu durumda ortaya çıkabilecek DVT ve/veya PE tedavisi ve tekrarının önlenmesi de nörolojik kullanım alanlarından biridir (167).

16.2. NOAK Geri Ödeme İçin SUT Kriterleri: SUT tedaviyi seçme ve uygulama açısından bir kılavuz olarak değil, mevcut seçeneklerin ücretinin SGK tarafından karşılanma şartlarının belirlendiği bir kurallar bütünü olarak değerlendirilmelidir. Hekim bir tedavi planlanırken mevcut bilimsel veri ve kılavuzlara göre, seçenekleri hasta ile paylaşarak birlikte karar verir. SUT'un bu tedaviyi karşılamaması tedavi yönteminin yanlış olduğu anlamına gelmez, ayrıca tedavilerde ki gelişmelere göre uzmanlık derneklerinin başvuruları da göz önüne alarak sürekli güncellenmektedir.

"16.06.2020 Değişiklik Tebliği İşlenmiş Güncel 2013 SUT" bizim yazımız basılmadan önceki son değişikliği içeren tebliğdir. SUT'da NOAK ile ilgili alan "4.2 - Bazı özel hastalıklara ve ilaç kullanımına ilişkin düzenlemeler, 4.2.15 - Klopidogrel, silostazol, ivabradin, prasugrel, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, tikagrelor ve ranolazin kullanım ilkeleri, 4.2.15.D Dabigatran, rivaroksaban, edoksaban ve apiksaban" başlığı şeklinde yer almaktadır. Burada "D-1" alt başlığı inmenin, "D-2" alt başlığı ise DVT ve PE'nin tedavi ve önlenmesi ile ilgili şartları incelemektedir (168).

Buna göre;

4.2.15.D-1- Dabigatran, rivaroksaban, edoksaban ve apiksaban;

(1) Sağlık kurulu raporunda belirtilmek kaydıyla; inme veya geçici iskemik atak öyküsü, \geq 75 yaş, kalp yetmezliği NYHA Sınıf \geq II, diabetes mellitus veya hipertansiyon durumlarından bir ya da daha fazlasına sahip olan orta-ciddi mitral darlık veya mekanik protez kapağı olmayan nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda;

a) En az 2 ay süre ile varfarin kullanılmasından sonra en az birer hafta ara ile yapılan son 5 ölçümün en az üçünde varfarin ile hedeflenen INR değerinin 2-3 arasında tutulmadığı durumlarda varfarin kesilerek dabigatran veya rivaroksaban veya apiksaban veya edoksaban tedavisine geçilebilir.

b) Varfarin tedavisi altında iken serebrovasküler olay geçirenlerde doğrudan dabigatran veya rivaroksaban veya apiksaban veya edoksaban tedavisine geçilebilir.

(2) Yukarıda tanımlanan durumların belirtildiği; en az birinin kardiyoloji veya nöroloji uzman hekimi olması koşuluyla, kardiyoloji, iç hastalıkları, göğüs hastalıkları, kalp damar cerrahisi ve nöroloji uzman hekimlerinden en az üçünün bulunduğu 6 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak bu uzman hekimlerince reçete edilmesi halinde bedeli ödenir.

(3) Dabigatran, rivaroksaban, edoksaban ve apiksaban etken maddeli ilaçların kombine olarak kullanılması halinde bedelleri Kurumca karşılanmaz.

4.2.15.D-2- Rivaroksaban, Dabigatran, Apiksaban ve Edoksaban;

(1) Yetişkin hastalarda;

a) Rivaroksaban, dabigatran, edoksaban ve apiksaban; Derin Ven Trombozu (DVT) tedavisi ile akut DVT sonrası tekrarlayan DVT ve Pulmoner Embolizmin (PE) önlenmesinde veya Pulmoner Embolizm (PE) tedavisi ile tekrarlayan PE ve DVT'nin önlenmesinde kullanılır.

b) Yukarıdaki durumlarda; öncesinde en az 2 ay süre ile varfarin kullanılmasından sonra en az birer hafta ara ile yapılan son 5 ölçümün en az üçünde varfarin ile hedeflenen INR değerinin 2-3 arasında tutulamaması halinde varfarin kesilerek rivaroksaban veya dabigatran veya apiksaban veya edoksaban tedavisine geçilebilir.

(2) Tekrarlayan idiyopatik pulmoner embolisi olan veya homozigot trombofilisi olan veya daha önce venöz tromboemboli (VTE) geçiren aktif

kanser hastaları veya immobil (raporda nedeni belirtilmek koşuluyla) hastalarda varfarin kullanımını koşulu aranmaz.

(3) Yukarıda tanımlanan durumların belirtildiği kardiyoloji, iç hastalıkları, göğüs hastalıkları, kalp damar cerrahisi uzman hekimlerinden; aynı uzmanlık dalından üçünün veya bu uzmanlık dallarından herhangi üçünün bulunduğu 6 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak bu uzman hekimlerince reçete edilmesi halinde bedeli ödenir.

(4) Rapor süresinin bitiminde ilaç tedavisinin devamına karar verilmesi halinde, bu durumun belirtildiği yeni sağlık kurulu raporu düzenlenerek tedaviye devam edilebilir.

İlgili kısımlar incelendiğinde, endikasyon olarak belirlenen NVAF ve DVT'de kullanım ve raporlandırma açısından şartlar ve bazı özel durumlar için düzenlemeler yapıldığı dikkat çekmektedir. SUT NOAK'ların, NVAF ve tarif edilen risk faktörlerinden en az biri bulunan hastalarda, DVT tedavisinde ve tekrarının önlenmesinde kullanılabileceğini belirtilmiştir. Her iki durum içinde en az 2 ay süre ile varfarin kullanılmasından sonra, en az birer hafta ara ile yapılan son 5 ölçümün, en az üçünde varfarin ile hedeflenen INR değerinin 2-3 arasında tutulmadığı durumlarda varfarin kesilerek başlanabileceği belirtilmiştir. NVAF için istisnai durum varfarin tedavisi altındayken serebrovasküler olay geçirenlerde direkt olarak NOAK kullanılabileceğinin belirtilmesidir. Benzer şekilde DVT, PE için; tekrarlayan idiyopatik pulmoner embolisi olan veya homozigot trombofilisi olan veya daha önce venöz tromboemboli geçiren aktif kanser hastaları veya immobil hastalarda varfarin kullanımını koşulu aranmadan NOAK başlanabilmektedir.

Raporlandırma sürecinde NVAF hastalarında en az birinin kardiyoloji veya nöroloji uzman hekimi olması koşuluyla, kardiyoloji, iç hastalıkları, göğüs hastalıkları, kalp damar cerrahisi ve nöroloji uzman hekimlerinden en az üçünün bulunduğu 6 ay süreli sağlık kurulu raporu çıkarılması gerekmektedir. DVT için raporlanma gerektiğinde nöroloji hekiminin yetkisi yoktur ve rapor kardiyoloji, iç hastalıkları, göğüs hastalıkları, kalp damar cerrahisi uzman hekimlerinden; aynı uzmanlık dalından üçünün veya bu uzmanlık dallarından herhangi üçünün bulunduğu 6 ay süreli olacak şekilde çıkarılabilmektedir. Ayrıca iki endikasyon kategorisinde de reçetelerin SGK tarafından karşılanabilmesi için rapor gereklidir.

16.3. NOAK Kullanım Düzenlemesindeki Düzeltmesi Gereken Unsurlar

NOAK kullanımı ile ilaç şirketlerinin etken madde ruhsatlandırma endikasyonları açısından düzeltilmesi gereken bir durum yoktur. Temel sorunlar SUT ve geri ödeme ile ilgili olarak ele alınabilir. Özellikle öncesinde varfarin kullanım mecburiyeti ve bu etken madde ile uygun tedavi aralığı ayarlanamayınca diğer ilaçların geri ödemesine izin verilmesi tedavi seçimleri açısından hasta ve doktoru sınırlamaktadır. Varfarin daha ekonomik bir tercih olarak düşünülse bile, pratik uygulamada sık INR takipleri yapılmakta ve buna göre karar verilmektedir. Bu durumda hasta ve yakını hastaneye gelmek zorunda kalmakta ulaşım ücretleri ve o gün için iş gücü kaybı meydana gelmektedir. Aynı zamanda poliklinik müracaatı ve bundan kaynaklanan ücretlerde dahil edildiğinde ekonomik avantajın sigorta kurumu açısından da önemini yitirdiği kabul edilebilir. Ayrıca hastaların bir kısmında ciddi nörolojik defisit nedeniyle mobilizasyon güçlüğü olduğundan ambulans temini gerekli olabilmektedir. Bu durum hasta için güçlük, sağlık organizasyonu açısından da iş gücü ayrılması anlamına gelmektedir. SUT birer hafta arayla ölçümden bahsetmektedir, bu aylık 4-5 ölçüme denk gelir ve hastaların sıkça sağlık kurumuna taşınma ve müracaatı demektir. Ayrıca bazı hastalar INR değerinin ölçümü yapılacak merkezlere uzak kırsal alanlarda ikamet etmektedirler.

COVID-19 pandemisi ülkemiz de dahil tüm dünya için ciddi bir sağlık sorunudur. Sadece bu hastalık değil, bulaş korkusu da diğer hastalıklar nedeniyle hastane başvurusunu geciktirme ve hastaların zarar görmesine neden olmaktadır. Ayrıca INR takibi nedeniyle hastane başvurularının hastalar için risk olduğunun söylenmesi yanlış olmayacaktır. DVT ve/veya PE tedavisinde kullanılan düşük molekül ağırlıklı heparinler COVID-19 tedavisinde de kullanılan farmakolojik ajanlardır. Bilimsel sağlık kurulunu "Antisitokin-antiinflamatuvar tedaviler, koagülopati yönetimi" çalışmasında tüm COVID-19 hastalarında aktif kanama veya trombositopeni (<25-30.000/µl) olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanmasını önermektedir. Bu ilaçların COVID-19 hastalarında kullanılması ilaç ihtiyacını arttırmaktadır ve hasta sayısının artması temin güçlüğüne yol açabileceğini düşünmek uzak bir olasılık değildir.

Tüm bunlar göz önüne alındığında, hem NVAF, hem de DVT, PE için belirli bir süre varfarin kullanılıp tedavi aralığı tutturulamayan hasta grubunda NOAK ücretlerinin karşılanabilmesi şartının kaldırılması gerekmektedir. Nöroloji hekimleri takip ettikleri hastalarda hareketsizliğin tetiklediği DVT, PE vakaları ile sık karşılaşmaktadır. NOAK'ların nöroloji hekimleri tarafından NVAF hastalarında rapor ve reçete edilebildiği gibi DVT, PE hastalarında da rapor ve reçete edilebilmelidir. Ayrıca COVID-19 pandemisi nedeniyle DMAH kullanımı ihtiyacı artması öngörülebilir. Hareketsizliği olan hastalarda DVT, PE profilaksisi için DMAH kullanılmaktadır. DVT, PE profilaksisi için NOAK kullanılması DMAH için görünen stok sıkıntısı için alternatif ve çözüm olabilir.

KAYNAKLAR

1. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitzka D, Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(1): 61-75.
2. Wieland E, Shipkova M. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Monitoring of Direct-Acting Oral Anticoagulants: Where Do We Stand? *Ther Drug Monit* 2019; 41(2): 180-191.
3. Leung LLK. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects. *UpToDate* 2020; Waltham, MA(UpToDate Inc).
4. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39(16): 1330-1393.
5. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(1): 104-132.
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-1151.
7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12(10): 1360-1420.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 883-891.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365(11): 981-992.
10. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2093-2104.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383(9921): 955-962.
12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38): 2893-2962.
13. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017; 19(11): 1757-1758.
14. Lip GY, Laroche C, Dan GA, et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace* 2014; 16(3): 308-319.
15. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22(20): 1852-1923.
16. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(21): e1-76.
17. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e531S-e75S.
18. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* 2014; 35(47): 3328-3335.
19. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G, Society of Cardiovascular A, Society for Cardiovascular A, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114(5): e84-231.
20. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the

- Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135(25): e1159-e95.
21. Hetzer R, Hill JD, Kerth WJ, Wilson AJ, Adappa MG, Gerbode F. Thrombosis and degeneration of Hancock valves: clinical and pathological findings. *Ann Thorac Surg* 1978; 26(4): 317-322.
 22. Olesen KH. The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment. *Br Heart J* 1962; 24: 349-357.
 23. Lester PA, Coleman DM, Diaz JA, et al. Apixaban Versus Warfarin for Mechanical Heart Valve Thromboprophylaxis in a Swine Aortic Heterotopic Valve Model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37(5): 942-948.
 24. McKellar SH, Abel S, Camp CL, Suri RM, Ereth MH, Schaff HV. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141(6): 1410-1416.
 25. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369(13): 1206-1214.
 26. Guimarães PO, Pokorney SD, Lopes RD, et al. Efficacy and safety of apixaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation and prior bioprosthetic valve replacement or valve repair: Insights from the ARISTOTLE trial. *Clin Cardiol* 2019; 42(5): 568-571.
 27. An KR, Belley-Cote EP, Um KJ, et al. Antiplatelet Therapy versus Anticoagulation after Surgical Bioprosthetic Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2019; 119(2): 328-339.
 28. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015; 132(8): 624-632.
 29. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, et al. Native valve disease in patients with non-valvular atrial fibrillation on warfarin or rivaroxaban. *Heart* 2016; 102(13): 1036-1043.
 30. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, et al. Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016; 134(8): 589-598.
 31. Kim JY, Kim SH, Myong JP, et al. Outcomes of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Mitral Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(10): 1123-1131.
 32. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42(4): 1158-1192.
 33. Bose G, Graveline J, Yogendrakumar V, Fergusson D, Dowlathshahi D. Direct oral anticoagulants in treatment of cerebral venous thrombosis: a systematic review protocol. *Syst Rev* 2019; 8(1): 99.
 34. Ferro JM, Bousser MG, Canhao P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* 2017; 24(10): 1203-1213.
 35. Wasay M, Khan M, Rajput HM, et al. New Oral Anticoagulants versus Warfarin for Cerebral Venous Thrombosis: A Multi-Center, Observational Study. *J Stroke* 2019; 21(2): 220-223.
 36. Lee GKH, Chen VH, Tan CH, et al. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin K antagonist in cerebral venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2020.
 37. Caprio FZ, Bernstein RA, Alberts MJ, et al. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with cervical artery dissections. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38(4): 247-253.
 38. Mustanoja S, Metso TM, Putaala J, et al. Helsinki experience on nonvitamin K oral anticoagulants for treating cervical artery dissection. *Brain Behav* 2015; 5(8): e00349.
 39. Cappellari M, Bovi P. Direct oral anticoagulants in patients with cervical artery dissection and cerebral venous thrombosis. A case series and review of the literature. *Int J Cardiol* 2017; 244: 282-284.
 40. Ince B. Serebral Venöz Sinüs Trombozlarının Tedavisinde Yeni Oral Antikoagulan İlaçlar. *Türk Beyin Damar Hast Derg* 2016; 22(2): 49-51.
 41. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016; 3(9): e426-36.
 42. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(10): 1296-1304.
 43. Cohen H. The use of direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol* 2020; 18(1): 19-23.
 44. Hsu JY, Liu AB. Anticoagulants for cancer-associated ischemic stroke. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi* 2019; 31(3): 144-148.
 45. Wu VC, Wang CL, Huang YT, et al. Novel Oral Anticoagulant versus Warfarin in Cancer Patients with Atrial Fibrillation: An 8-Year Population-Based Cohort Study. *J Cancer* 2020; 11(1): 92-99.
 46. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittel L, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost* 2016; 116(4): 651-658.
 47. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke* 2017; 48(4): 867-872.
 48. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13(4): 429-438.
 49. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al. Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke* 2016; 11(5): 526-533.
 50. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018; 378(23): 2191-2201.
 51. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2019; 380(20): 1906-1917.
 52. Geisler T, Poli S, Meisner C, et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design. *Int J Stroke* 2017; 12(9): 985-990.

53. Kamel H, Longstreth WT, Jr., Tirschwell DL, et al. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke* 2019; 14(2): 207-214.
54. Karamichalakis N, Georgopoulos S, Vlachos K, et al. Efficacy and safety of novel anticoagulants in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13(8): 718-723.
55. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018; 154(5): 1121-1201.
56. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Hirsh J, Connolly SJ, Weitz JI. Laboratory Monitoring of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation: A Review. *JAMA Cardiol* 2017; 2(5): 566-574.
57. Salmonson T, Dogne JM, Janssen H, Garcia Burgos J, Blake P. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3(1): 42-47.
58. Di Lullo L, Ronco C, Cozzolino M, et al. Nonvitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs) in chronic kidney disease patients with atrial fibrillation. *Thromb Res* 2017; 155: 38-47.
59. Fernandez-Prado R, Castillo-Rodriguez E, Velez-Arribas FJ, Gracia-Iguacel C, Ortiz A. Creatinine Clearance Is Not Equal to Glomerular Filtration Rate and Cockcroft-Gault Equation Is Not Equal to CKD-EPI Collaboration Equation. *Am J Med* 2016; 129(12): 1259-1263.
60. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* 2019; 4(3): 198-223.
61. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018; 138(15): 1519-1529.
62. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, et al. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016; 61(6): 1721-1727.
63. Kubitzka D, Roth A, Becka M, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76(1): 89-98.
64. Duchin K, Duggal A, Atiee GJ, et al. An Open-Label Crossover Study of the Pharmacokinetics of the 60-mg Edoxaban Tablet Crushed and Administered Either by a Nasogastric Tube or in Apple Puree in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57(2): 221-228.
65. Kayaalp S. O. : Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Gözden Geçirilmiş 13. Baskı, I. Cilt 1603 sayfa, Pelikan Kitabevi, Ankara, 2012.
66. Kayaalp SO. Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Gözden Geçirilmiş 13. Baskı, I. Cilt Ankara: Pelikan Kitabevi; 2012.
67. Pradaxa-Dabigatran. [package insert]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc 2015.
68. Peterson J, Hoehns J. Administration of Direct Oral Anticoagulants Through Enteral Feeding Tubes. *Journal of Pharmacy Technology* 2016; 32:196-200.(1): 196-200.
69. Xarelto-Rivaroxaban. [Package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2020.
70. Eliquis-Apixaban. [Package insert]. Princeton, NJ: BristolMyers Squibb; 2019.
71. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012; 120(15): 2954-2962.
72. Doukelis JD, Lip, G.H.Y. Perioperative management of patients receiving anticoagulants. UpToDate 2020; Waltham, MA.
73. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380(14): 1326-1335.
74. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377(5): 431-441.
75. Kuo HC, Liu FL, Chen JT, Chergn YG, Tam KW, Tai YH. Thromboembolic and bleeding risk of periprocedural bridging anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2020; 43(5): 441-449.
76. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(7): 871-898.
77. Tao J, Oprea AD. Updates in periprocedural management of direct oral anticoagulants. *Curr Opin Anaesthesiol* 2020; 33(3): 423-431.
78. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, Page RL, 2nd, Gluckman TJ. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(11): 1341-1350.
79. commission N-Ce. NOAC GUIDELINES. http://www.cehealthnswgovau/_data/assets/pdf_file/0007/326419/noac_guidelinespdf 2017; (13-9-2020 ulaşıldı).
80. Hartter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa(R)) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75(4): 1053-1062.
81. Delavenne X, Ollier E, Basset T, et al. A semi-mechanistic absorption model to evaluate drug-drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76(1): 107-113.
82. Hartter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatran etexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74(3): 490-500.
83. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* 2014; 74(11): 1209-1231.
84. Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Drug-drug interactions of non-vitamin K oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12(12): 1445-1461.
85. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127(5): 634-640.
86. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2017; 38(27): 2137-2149.
87. Linnebur SA, Hanlon JT. Drug Interactions With Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *JAMA* 2018; 319(8): 828-829.

88. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med* 2015; 128(12): 1306-13 e1.
89. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(3): 329-338.
90. Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thromb Haemost* 2016; 115(1): 31-39.
91. Pottgard A, Poulsen BK, Larsen MD, Hallas J. Dynamics of vitamin K antagonist and new oral anticoagulants use in atrial fibrillation: a Danish drug utilization study. *J Thromb Haemost* 2014; 12(9): 1413-1418.
92. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al. Safety of switching from vitamin K antagonists to dabigatran or rivaroxaban in daily care--results from the Dresden NOAC registry. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78(4): 908-917.
93. Hellfritsch M, Grove EL, Husted SE, et al. Clinical events preceding switching and discontinuation of oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2017; 19(7): 1091-1095.
94. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Transition of patients from blinded study drug to open-label anticoagulation: the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(6): 576-584.
95. Granger C, Alexander J, Hanna M, Wang J, Mohan P, J L. Events after discontinuation of randomized treatment at the end of the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 685-686.
96. Granger CB, Lopes RD, Hanna M, et al. Clinical events after transitioning from apixaban versus warfarin to warfarin at the end of the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Am Heart J* 2015; 169(1): 25-30.
97. Wang KL, Lopes RD, Patel MR, et al. Efficacy and safety of reduced-dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019; 40(19): 1492-1500.
98. Staerk L, Gerds TA, Lip GYH, et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Intern Med* 2018; 283(1): 45-55.
99. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016; 134(1): 37-47.
100. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009; 119(10): 1363-1369.
101. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129(9): 961-970.
102. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009; 158(4): 629-636.
103. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017; 38(12): 860-868.
104. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016; 134(1): 24-36.
105. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016; 1(4): 451-460.
106. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J* 2017; 38(12): 852-859.
107. Wang CL, Wu VC, Chang KH, et al. Assessing major bleeding risk in atrial fibrillation patients concurrently taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020; 6(3): 147-154.
108. Mathy FX, Dohin E, Bonfitto F, Pelgrims B. Drug-drug interaction between levetiracetam and non-vitamin K antagonist anticoagulants. *Eur Heart J* 2019; 40(19): 1571.
109. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, REDUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace* 2020; 22(1): 33-46.
110. Cheung KS, Leung WK. Gastrointestinal bleeding in patients on novel oral anticoagulants: Risk, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2017; 23(11): 1954-1563.
111. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. *Pharmacotherapy* 2017; 37(2): 236-248.
112. Connors JM. Testing and monitoring direct oral anticoagulants. *Blood* 2018; 132(19): 2009-15.
113. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018; 16(2): 209-219.
114. Gosselin RC, Adcock DM. The laboratory's 2015 perspective on direct oral anticoagulant testing. *J Thromb Haemost* 2016; 14(5): 886-893.
115. Douxfils J, Dogne JM, Mullier F, et al. Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2013; 110(3): 543-549.
116. Lessire S, Douxfils J, Baudar J, et al. Is Thrombin Time useful for the assessment of dabigatran concentrations? An in vitro and ex vivo study. *Thromb Res* 2015; 136(3): 693-696.
117. Frydman GH, Ellett F, Van Cott EM, et al. A New Test for the Detection of Direct Oral Anticoagulants (Rivaroxaban and Apixaban) in the Emergency Room Setting. *Crit Care Explor* 2019; 1(8): e0024.
118. Douxfils J, Chatelain B, Chatelain C, Dogne JM, Mullier F. Edoxaban: Impact on routine and specific coagulation

- assays. A practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2016; 115(2): 368-381.
119. Lippi G, Favalaro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(2): 185-197.
 120. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res* 2012; 130(6): 956-966.
 121. Bozic-Mijovski M, Malmstrom RE, Malovrh P, et al. Diluted thrombin time reliably measures low to intermediate plasma dabigatran concentrations. *Ann Clin Biochem* 2016; 53(Pt 4): 446-451.
 122. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(3): 292-303.
 123. Becker RC, Yang H, Barrett Y, et al. Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban--an oral, direct and selective factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32(2): 183-187.
 124. Pratt J, Crispin P. Screening test for direct oral anticoagulants with the dilute Russell viper venom time. *Eur J Haematol* 2018; 100(6): 567-574.
 125. Harder S, Parisius J, Picard-Willems B. Monitoring direct FXa-inhibitors and fondaparinux by Prothrombinase-induced Clotting Time (PiCT): relation to FXa-activity and influence of assay modifications. *Thromb Res* 2008; 123(2): 396-403.
 126. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126(20): 2381-2391.
 127. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43(12): 3298-3304.
 128. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135(10): e604-e33.
 129. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50(12): e344-e418.
 130. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, et al. Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Patients With Acute Ischemic Stroke Who Take Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Before Stroke. *Circulation* 2017; 135(11): 1024-1035.
 131. Jin C, Huang RJ, Peterson ED, et al. Intravenous tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) in Patients With Acute Ischemic Stroke Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Preceding Stroke. *Stroke* 2018; 49(9): 2237-2240.
 132. Wong JWP, Churilov L, Dowling R, et al. Safety of Endovascular Thrombectomy for Acute Ischaemic Stroke in Anticoagulated Patients Ineligible for Intravenous Thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2018; 46(5-6): 193-199.
 133. Shinoda N, Mori M, Tamura S, Korosue K, Kose S, Kohmura E. Risk of Recurrent Ischemic Stroke with Unintended Low-Dose Oral Anticoagulant Therapy and Optimal Timing of Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27(6): 1546-1551.
 134. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Causes and Risk Factors of Cerebral Ischemic Events in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention. *Stroke* 2019; 50(8): 2168-2174.
 135. Essien UR, Holmes DN, Jackson LR, 2nd, et al. Association of Race/Ethnicity With Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation: Findings From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II. *JAMA Cardiol* 2018; 3(12): 1174-1182.
 136. Xian Y, Hernandez AF, Harding T, et al. Acute management of stroke patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants Addressing Real-world Anticoagulant Management Issues in Stroke (ARAMIS) Registry: Design and rationale. *Am Heart J* 2016; 182: 28-35.
 137. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170(16): 1433-1441.
 138. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366(1): 9-19.
 139. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 699-708.
 140. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9872): 1107-1115.
 141. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377(16): 1513-1524.
 142. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375(25): 2423-2434.
 143. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380(16): 1509-1524.
 144. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394(10206): 1335-1343.
 145. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151(5): 297-305.
 146. Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights From AUGUSTUS. *Circulation* 2020; 141(20): 1618-1627.
 147. Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery

- Stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374(11): 1021-1031.
148. Hawkins BM, Kennedy KF, Giri J, et al. Pre-procedural risk quantification for carotid stenting using the CAS score: a report from the NCDR CARE Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(17): 1617-1622.
149. Nii K, Takemura Y, Inoue R, Morinaga Y, Mitsutake T, Higashi T. Safety of direct oral anticoagulant - and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation treated by carotid artery stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(7): 104899.
150. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020.
151. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46(7): 2032-2060.
152. Schulman S, Gross PL, Ritchie B, et al. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost* 2018; 118(5): 842-851.
153. Beinart R, Heist EK, Newell JB, Holmvang G, Ruskin JN, Mansour M. Left atrial appendage dimensions predict the risk of stroke/TIA in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22(1): 10-15.
154. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart* 2014; 100(5): 396-405.
155. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 857-867.
156. Ding WY, Harrison S, Gupta D, Lip GYH, Lane DA. Stroke and Bleeding Risk Assessments in Patients With Atrial Fibrillation: Concepts and Controversies. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 54.
157. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol* 2018; 17(6): 539-547.
158. Baş DF, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Yeni antikoagülasyonlar perspektifinde atriyal fibrilasyon ve inme. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2013; 19(2): 35-45.
159. Aytemiz F. Atriyal Fibrilasyonda Antikoagülan Tedavi ve Yeni Oral Antikoagülan İlaçlar. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji-Özel Konular* 2015; 8(1): 28-42.
160. Forslund T, Wettermark B, Andersen M, Hjerdahl P. Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Europace* 2018; 20(3): 420-428.
161. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33(12): 1500-1510.
162. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(2): 173-180.
163. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5): 1093-1100.
164. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Bleeding Risk Scores in Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. *Am J Cardiol* 2017; 120(7): 1139-1145.
165. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, et al. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: Attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study. *Int J Cardiol* 2018; 254: 157-161.
166. Lioutas VA, Goyal N, Katsanos AH, et al. Optimization of risk stratification for anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage: net risk estimation. *J Neurol* 2020; 267(4): 1053-1062.
167. İlacBak. Pradaxa, Xeralto, Eliquis, Lixiana prospektüs bilgileri. 2020. <https://www.ilacabak.com/pradaxa-110-mg-10-sert-kapsul-12312/kisa-urun-bilgisi>, <https://www.ilacabak.com/pradaxa-150-mg-60-sert-kapsul-13945/kisa-urun-bilgisi>, <https://www.ilacabak.com/xarelto-20-mg-28-film-kapli-tablet-14930/kisa-urun-bilgisi>, <https://www.ilacabak.com/lixiana-60-mg-28-film-kapli-tablet-18911/kisa-urun-bilgisi>, <https://www.ilacabak.com/eliquis-5-mg-film-kapli-tablet-56-tablet-23379/kisa-urun-bilgisi> (accessed 19.9.2020).
168. TCSB. 16.06.2020 Değişiklik Tebliği İşlenmiş Güncel 2013 Sağlık Uygulama Tebliği (SUT). 2020. http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/merkez-teskilati/ana_hizmet_birimleri/gss_genel_mudurlugu/anasayfa_duyurular/duyuru_20200603_20 (accessed 19-9-2020).

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları:

Konsept: MAT, AÖÖ, **Tasarım:** MAT, AÖÖ, EMA, BN, CTI, EY, IM, **Literatür Taraması:** Tüm yazarlar, **Yazma:** Makale bölümleri M. Akif Topçuoğlu tarafından biraraya getirilmiş, düzenlenip redakte edilmiştir. Alt bölümlerin yazarları şu şekildedir: 1. Non-vitamin K oral antikoagülanlara genel bakış, ilaçların kısa tanıtımı ve farmakolojisi: (Zekeriya Alioğlu, Ahmet Tüfekçi), 2. Atriyal fibrilasyonda inmenin önlenmesinde major non-vitamin K oral antikoagülan çalışmaları (Özcan Özdemir, Vedat Ali Yürekli), 3. Atriyal fibrilasyonda inmenin önlenmesinde oral antikoagülan tedavi seçimi (E. Murat Arsava, Ayça Özkul), 4. Atriyal fibrilasyonda inme profilaksisi dışında NOAK Kullanımı (Bijen Nazliel, Muhammed Nur Öğün), 5. NOAK başlamadan önce laboratuvar (Canan Togay Işıkkay,

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2020; 26(3): 190-235

Acar ve ark.

Emrah Aytaç), 6. Tüple beslenen hastalarda NOAK kullanımı (Erdem Yaka, Mehmet Uğur Çevik), 7. NOAK kullanan hastanın periprocedürel ve perioperatif yönetimi (İpek Midi, Çetin Kürşad Akpınar), 8. NOAK ve ilaç etkileşimleri (Şerefnur Öztürk, Aysel Milanlioğlu), 9. Varfarin, heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve NOAK'lar arası geçiş (Hadiye Şirin, Özlem Kayim Yıldız), 10. NOAK dozu: Hangi hastada düşük doz kullanılmalıdır? (Semih Giray, Demet Funda Baş), 11. NOAK'ların etkisinin ölçümü: hematolojik testler (Levent Güngör, Hasan Hüseyin Kozak), 12. NOAK kullanmakta iken iskemik inme: ne yapmalı? (Vesile Öztürk, Recep Baydemir), 13. Antiagregan NOAK kombinasyonu (Erdem Gürkaş, Elif Sariönder Gencer), 14. NOAK kullanan hastada hemorajik inme (Zülfikar Arlier, Murat Çabalar), 15. Yüksek hemorajik inme riski altında atrial fibrilasyonda NOAK (Bilgehan Acar, Alper Eren), 16. NOAK kullanımında Türkiye'deki düzenleme: mevcut durum ve düzeltilmesi gereken unsurlar (Ali Ünal, M. Akif Topçuoğlu).

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.