

ARAŞTIRMA YAZISI

ORIGINAL ARTICLE

ATRİYAL FİBRİLASYONLU STROKE HASTALARINDA KADIN CİNSİYETİN ÖNEMİ

Cemile Handan MISIRLI*, Fusun MAYDA DOMAÇ, Duygu ÖZKAN*, Fatma GÜNGÖR*, Tamer BAYRAM***

***Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, İSTANBUL**

****Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, İSTANBUL**

ÖZET

AMAÇ: Atriyal fibrilasyonlu inme hastalarının kadın ve erkek cinsiyeti, yaş, risk faktörleri ve tedavi açısından farklılık gösterip göstermediğine bakıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM: Son 2 yıllık sürede kliniğimize yatırılan atriyal fibrilasyonlu iskemik inme hastaları başlıca 75 yaş altı ve üstü 2 gruba ayrılarak CHADS2 ve CHA2DS2VASc skorları ile değerlendirildi ve kadın- erkek cinsiyet farklılıklarına bakıldı.

BULGULAR: Cinsiyete göre inme oranları özellikle 75 yaş üstünde kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Risk faktörlerine de yaşlı kadınlarda daha fazla rastlandı ve CHA2DS2VASc skorları erkeklerden yüksek olduğundan antikoagülan tedaviye daha çok başlandı. Lone atriyal fibrilasyon cinsiyet farkı göstermedi ve hastalara antikoagülan başlanmadı.

SONUÇ: Yetmişbeş yaş üstü atriyal fibrilasyonlu kadınlarda risk faktörleri, inme oranı ve antikoagülan başlama oranı yüksek idi.

Anahtar Sözcükler: Atriyal fibrilasyon, stroke, kadın, CHADS2, CHA2DS2VASc, risk faktörleri, yaş.

WOMEN SEX IMPORTANCE IN STROKE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

ABSTRACT

OBJECTIVE: It was shown the differences in age, risk factors and treatment between women and men in stroke patients with atrial fibrillation.

MATERIAL and METHODS: The stroke patients with atrial fibrillation who were hospitalized in our department at the last 2 years were separated into 2 groups of aged above 75 and below 75, investigated with CHADS2 and CHA2DS2VASc scores and looked at the sex differences of women and men.

RESULTS: Stroke ratio according to sex was statistically meaningful especially in women above the age of 75. Risk factors also were founded in elderly women and CHA2DS2VASc scores were higher in women than men so more anticoagulant treatment were begun. No differences were shown between sexes at lone atrial fibrillation and no treatment were begun.

CONCLUSION: Women with atrial fibrillation had more risk factors, higher stroke rate and higher anticoagulation treatment.

Key Words: Atrial fibrillation, stroke, women, CHADS2, CHA2DS2VASc, risk factors, age.

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyonun (AF) hakim olduğu kardiyak aritmiler ciddi inmelere neden olarak tüm dünyada mortalite ve morbiditede önemli sonuçlar yaratırlar. Tüm yaş gruplarında AF insidansının

erkeklerde daha yüksek olmasına rağmen AF'li kadınlar hala bilinmeyen nedenlerle daha yüksek oranlarda inme riski ile karşı karşıyadır ve önlenmesinde AF tedavisi kadınlarda daha özel

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Cemile Handan Mısırlı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Tel: 0216 5423200

E-posta: handanmisirli@yahoo.com

Geliş Tarihi: 15.03.2013

Kabul Tarihi: 24.06.2013

Received: 15.03.2013 **Accepted:** 24.06.2013

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Mısırlı C. H, Mayda Domaç F, Özkan D, Güngör F, Bayram T. Atriyal fibrilasyonlu strok hastalarında kadın cinsiyetin önemi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2014; 20 (2): 47-51. doi: 10.5505/tbdhd.2014.80774.

yaklaşım gerektirir. Yakın dönemlere kadar AF'li hastalarda inme riski belirlenmesinde CHADS2 skoru kullanılıyordu. Son zamanlarda ise daha ayrıntılı olan ve kadın cinsiyeti bağımsız bir risk faktörü olarak gösteren CHA2DS2VASc skoru geliştirildi ve artık Avrupa Kardioloji Birliği tarafından stroke risk sınıflamasında önerilmektedir. Diğer önemli bir konu ise genel risk faktörlerinin kadın ve erkekte farklı etkinlik gösterebilmesidir. Bu çalışmada kliniğimizde son 2 yılda kadın ve erkek iskemik inmeler AF ve diğer risk faktörleri açısından incelendi ve AF'li kadınların özellikleri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

İki yıllık süre içerisinde servisimizde çalışmamıza uygun 378 kadın ve 302 erkek iskemik inme hastası takip edildi. Halen warfarin kullananlar, mitral stenozlu ve opere kalp kapak hastası olanlar çalışmaya alınmadı. AF tesbit edilen 61 erkek, 113 kadın hasta CHADS2 ve yeni şekli CHA2DS2VASc skoru ile değerlendirildi ve puanları hesaplandı. Tablo 1'de her iki skorun özellikleri özetlenmiştir. Skor hesaplanmasında 2 puan üstü alan hastalar antikoagulan tedaviyi hak etmektedirler. Ayrıca kadın ve erkek hastalar 75 yaş altı ve 75 yaş üstü olarak 2 gruba ayrılarak incelendi, kadın hastaların yaşa göre özelliği olup olmadığına bakıldı.

Tablo 1. CHADS2 ve CHA2DS2VASc skorları.

CHADS2 risk	SKOR
Kalp Yetmezliği	1
Hipertansiyon	1
Yaş >75	1
Diabet	1
Stroke veya GIA(geçirilmiş)	2
CHA2DS2-VAS risk	SKOR
Kalp yetmezliği veya LVEF≤ %40	1
Hipertansiyon	1
Yaş≥75	2
Diabet	1
Stroke / GIA	2
Vasküler hastalık (geçirilmiş)	1
Yaş 65-74	1
Kadın	1

BULGULAR

Çalışma ağustos 2010-ağustos 2012 tarihleri arasında 61'i (%34,5) erkek, 113'ü (% 65,5) kadın olmak üzere toplam 174 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 38 ile 94 arasında değişmekte olup ortalaması 68,02-+11,08 yıldır.

Yetmişbeş yaş altında toplam 472 inme hastası vardı ve hastaların %24,6'sında AF sonucunda inme gelişti. Yetmişbeş yaş üstü toplam 208 inme hastasının %27,8'inde AF sonuçlu inme oldu.

Cinsiyete göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,01$). Kadınlarda 75 yaş ve üzeri olguların oranı yüksek saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Atriyal fibrilasyon (+) olgularda cinsiyete göre değerlendirmeler.

Atriyal Fibrilasyon (+) (n=174)	Erkek (n=61) Ort±SD (%Medyan)	Kadın (n=113) Ort±SD (%Medyan)	p
^a CHADS ₂ Risk	2,05±0,99 (2)	2,28±1,30 (2)	0,405
^a CHA ₂ DS ₂ VASc Risk	3,21±1,28 (3)	4,55±1,56 (4)	0,001**
	n (%)	n (%)	
^c HT	52 (%85,2)	91 (%80,5)	0,570
^c Kalp yetmezliği	11 (%18,0)	20 (%17,7)	1,000
^b Vasküler Hastalık	25 (%41,0)	57 (%50,4)	0,233
^b Hiperlipidemi	30 (%49,2)	69 (%61,1)	0,131
^b Sigara	34 (%55,7)	50 (%44,2)	0,148
^b DM	33 (%54,1)	58 (%51,3)	0,727
^c Stroke	7 (%11,5)	23 (%20,4)	0,204
^c Yaş Grupları	<75 46 (%75,4)	70 (%61,9)	0,641
	≥75 15 (%24,6)	43 (%38,1)	
^c CHADS ₂ Risk	≤2 46 (%75,4)	74 (%65,5)	0,239
	≥3 15 (%24,6)	39 (%34,5)	
^c CHA ₂ DS ₂ VASc Risk	≤2 18 (%29,5)	11 (%9,7)	0,001**
	≥3 43 (%70,5)	102 (%90,3)	

a: mann-whitney U test, b: pearson ki-kare test, c: continuity ki-kare test, p<0,05

Cinsiyete göre CHADS2 risk skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakta olup, risk grupları arasında da anlamlı fark yoktur ($p >0,05$). Kadınlarda CHA2DS2VASc risk skorları erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olup ($p<0,01$) kadınlarda CHA2DS2VASc risk skorları 2 ve üzerindeki olguların oranları yüksek saptandı ($p<0,01$). Kadın olgularda Cha2DS2VASc skorlarının 2 ve üzerinde görülme riski erkeklerden 3,882 kat fazladır (Odds ratio 3,882; %95 CI: 1,692-8,906).

Risk faktörlerinden sigara kullanımı, HT, kalp yetmezliği, vasküler hastalık, hiperlipidemi, DM ve inme görülme oranları cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 3). Yetmişbeş yaş ve üzeri olguların CHADS2 risk ve CHA2DS2VASc risk skorları, 75 yaş altı olgulardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0,01$); 75 yaş ve üzeri olgularda CHADS2 riski 6,800 kat fazladır (Odds: 6,800; %95 CI:3,341-13,841). Yine 75 yaş üzeri olgularda

Tablo 3. Atriyal fibrilasyon (+) olgularda yaşa göre değerlendirilmeler.

Atriyal Fibrilasyon (+) (n=174)	Yaş<75 (n=116)	Yaş ≥75 (n=58)	p
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
^a CHADS ₂ Risk	1,85±,98 (2)	2,90±1,31 (%)	0,001**
^a CHA ₂ DS ₂ VASc Risk	3,59±1,36 (4)	5,07±1,59 (5)	0,001**
^c HT	102 (%87,9)	41 (%70,7)	0,010*
^c KY	16 (%13,8)	15 (%25,9)	0,050*
^b Vasküler Hastalık	57 (%49,1)	25 (%43,1)	0,452
^c Hiperlipidemi	60 (%51,7)	39 (%67,2)	0,047*
^b Sigara	61 (%52,6)	23 (%39,7)	0,108
^b DM	67 (%57,8)	24 (%41,4)	0,041*
^c Stroke	15 (%12,9)	15 (%25,9)	0,048*
^b CHADS ₂ Risk ≥2	20 (%17,2)	34 (%58,6)	0,001**
^c CHA ₂ DS ₂ VASc Risk ≥2	91 (%78,4)	56 (%96,6)	0,004**

CHA2DS2VASc düzeyi 7,692 kat fazladır (Odds: 7,692 CI: 1,754-33,733).

Yaşa göre 75 yaş altı olgularda HT ve DM görülme oranları anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05). Yetmişbeş yaş üstü olgularda ise, kalp yetmezliği, hiperlipidemi ve inme görülme oranları istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Odds ratio kalp yetmezliğinde 2,180; %95CI: 0,990-4,803, hiperlipidemide 1,916; %95 CI:0,990-3,700, inmede ise 2,349; %95 CI:1,056-5,226'dır. Vasküler hastalık ve sigara kullanımı yaşa göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05) (Tablo 4).

Tablo 4. Af (+) ve 75 yaş altı olgularda cinsiyete göre değerlendirilmeler.

Atriyal Fibrilasyon (+) ve Yaş <75 (n=116)	Erkek (n=46)	Kadın (n=70)	p
	n (%)	n (%)	
^c HT	42 (%91,3)	60 (%85,7)	0,540
^c KY	5 (%10,9)	11 (%15,7)	0,642
^c Vasküler Hastalık	22 (%47,8)	35 (%50,0)	0,969
^c Hiperlipidemi	24 (%52,2)	36 (%51,4)	0,937
^b Sigara	29 (%63,0)	32 (%45,7)	0,067
^b DM	31 (%67,4)	36 (%51,4)	0,089
^c Stroke	6 (%13,0)	9 (%12,9)	1,000
^c CHADS ₂ Risk ≥2	9 (%19,6)	11 (%15,7)	0,775
^c CHA ₂ DS ₂ VASc Risk ≥2	30 (%65,2)	61 (%87,1)	0,010*

Risk faktörleri görülme oranları cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). CHADS2 risk skorlarında da anlamlı farklılık yoktur (p>0,05). CHA2DS2VASc risk skorlarında cinsiyete göre anlamlı farklılık vardır (p<0,05). Kadınlardaki düzey erkekler nazaran 3,615 kat yüksektir (Odds ratio: 3,615; % 95 CI: 1,432-9,128) (Tablo 5).

Vasküler hastalık, hiperlipidemi, DM ve geçirilmiş inme görülme oranları kadın cinsiyette

Tablo 5. AF (+) 75 yaş üstü olgularda cinsiyete göre değerlendirilmeler.

Atriyal Fibrilasyon(+) ve Yaş ≥75 (n=58)	Erkek (n=15)	Kadın (n=43)	p
	n (%)	n (%)	
^d HT	10 (%66,7)	31 (%72,7)	0,747
^d Kalp yetmezliği	6 (%40,0)	9 (%20,9)	0,179
^c Vasküler Hastalık	3 (%20,0)	22 (%51,2)	0,049*
^d Hiperlipidemi	6 (%40,0)	33 (%76,7)	0,023*
^c Sigara	5 (%33,3)	18 (%41,9)	0,561
^c DM	2 (%13,3)	22 (%51,2)	0,024*
^d Stroke	1 (%6,7)	14 (%32,6)	0,050*
^c CHADS ₂ Risk ≥2	6 (%40,0)	28 (%65,1)	0,163
^d CHA ₂ DS ₂ VASc Risk ≥2	13 (%86,7)	43 (%100)	0,048*

erkeğe göre anlamlılık kazanmaktadır (p< 0,05). HT, kalp yetmezliği ve sigara kullanımı cinsiyete göre anlamlı fark göstermemektedir (p>0,05). CHA2DS2VASc skorları cinsiyete göre anlamlılık göstermektedir (p<0,05). Kadınlarda bu skor erkekler nazaran 4,308 kat yüksektir (Odds: 4,308; %95 CI: 2,675-6,936). CHADS2 risk skorları ise cinsiyete göre anlamlılık göstermemektedir (p>0,05).

TARTIŞMA

Son yıllardaki çalışmalarda kardiovasküler hastalıklarda ve inmede cinse bağlı farklılıklar gittikçe artan bir ilgi odağındadır. Atriyal fibrilasyon insidansının erkeklerde kadınlara nazaran daha yüksek bulunmasına rağmen, kadınlarda semptomatik inme atakları daha çok görülür. Son yıllarda prevalans ve mortalitede kadınlar kardiovasküler hastalıklarda erkekleri geçtiler. AF'li kadın hastaların warfarin kullanımına bağlı olmadan, takiplerinde INR seviyeleri erkekler nazaran daha normal gelmesine rağmen daha çok stroke geçirme sebepleri spekülasyondan öte gidemiyor (1,2,3). AFFIRM çalışmasının 4060 AF'li hasta grubunda cinsiyete göre inme insidansına bakıldığında INR değerlendirilmesinde inme esnasında yüksek terapötik aralık olmasına rağmen kadınların daha çok iskemik inme geçirdiği görüldü (p=0,009) (1,4). Bu yüzden kadınlarda daha agresif ve yeni tedavilere ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (5,6). Diğer bir düşünce tarzı ise erkekler nazaran kadınlarda belki de daha yüksek bir INR düzeyinin gerektiğidir (1,7). Tedaviye daha az uyum, erkeklerde yüksek mortalite nedeniyle hayatta uzun süre kalıp inme geçirememeleri, yaşlı kadın hastaların tek başına yaşamları nedeniyle hastaneye çok sık başvuramamaları, hormonal ve genetik nedenler gibi sebepler diğer spekülatif

durumlar arasında sayılabilir (3,8). Friberg ve ark.nın İsveç'te yaptığı 100802 hastalık ve 7000 iskemik stroke olaylı prospektif çalışmada, kadınlarda CHA2DS2VASc skoruna göre sene başına erkeklere nazaran %47 oranında daha fazla inme görüldü ($p<0,001$; odds oranı 1,47; CI 1,40-1,54). Risk faktörlerine göre ayarlama yapıldığında halen %18 oranında daha fazla risk vardı.(3) Çalışmamızda da inme geçiren AF'li kadın hasta sayısı özellikle 75 yaş üstünde erkeklere göre yüksek bulundu ve bu sonuç literatürdeki çoğu çalışma ile uyumluluk gösterdi (9,10,11,12,13). Kadın sayısı 75 yaş üstünde 43, erkekte ise 15 idi.

Görüldüğü gibi 75 yaş üstü kadın sayısı erkeklerin neredeyse 3 katı oranındadır ($p<0,001$). Daha eski çalışmalarda ise cinsiyetler arasında fark bulunmadı (14,15). Bu çalışmalardaki hasta sayısı diğerlerine göre azdı . Hasta sayısı çok yüksek olduğundan İsveç çalışmasında diğerlerine göre daha düşük cinsiyet farkı görüldü (odds oranı 1,18,%95 CI:1,12-1,24). Odds oranı Framingham çalışmasında 1,9- ATRIA çalışmasında 1,5'tur. ATRIA çalışması 369, Framingham ise 100 stroke olayını kapsamaktadır. Framingham çalışmasında 70-79 yaş arası AF'ye bağlı inme %18,8, 80-89 arası ise %30,7'dir. Kopenhag çalışmasında oranlar 70'li yaşlarda %15, 80'li yaşlarda ise %28 idi (16,17). Çalışmamızda 75 yaş üstünde AF ile inme birlikteliği oranı %27,8 olup literatür oranlarına göre yüksektir. Bunun sebebi eğitim hastanesi olmamız nedeniyle kliniğimize daha seçilmiş hastaların başvurusu olabilir.

Yakın zamanlara kadar AF'li hastalar için stroke riski sınıflamasında CHADS2 risk skoru kullanılırken, artık daha detaylı olan ve kadın cinsiyet için ilave 1 puan veren ve antikoagulan ihtiyacını daha iyi belirleyen CHA2DS2-VASc skoru geliştirildi ve Avrupa Kardioloji Birliği tarafından tavsiye edilmektedir. Belirlenen sıfır skoru düşük risk grubu olup antikoagulan kullanımını gerektirmez. Skor 1 olduğunda düşük-orta risk grubudur ve hastanın durumuna göre antiplatelet veya antikoagulan kullanılır. İki ve üstü skorlu hastalar ise antikoagulan kullanım adaydırlar. Öte yandan tüm çalışmalar bu ilişkiyi desteklemediği için bazı otörler buna karşı çıkmaktadır, çünkü CHA2DS2VASc skoruna göre her kadın hastaya antikoagulan endikasyonu doğmakta, özellikle yaşlı kadınlar düşük gruptan yüksek risk grubuna geçmektedir (11,14).

Lone AF'de yani 65 yaş altı ve hiç vasküler risk faktörü olmayan hastalarda, çalışmalarda

kadın cinsiyette istatistiksel anlamlılık göstermeyen bir inme yüksekliği vardı (%0.7'ye karşı erkeklerde %0.5, $p=0.09$). Ayrıca CHADS2 0-1 skorlarının CHA2DS2VASc skorlamasına uygulanmasında kadınlar erkeklerden daha yüksek inme insidansı göstermediler (2). Avrupa stroke guidelarına göre de CHA2DS2VASc skoru 1 olup bu skoru kadın cinsiyetten alanlar yani lone AF çok düşük risk grubu olarak değerlendirilir ve antikoagulan almaları gerekmez (3,16). Bizim grubumuzda da kadın lone AF sayısı 5, erkekte ise 4 idi. Biz bu hastalara antikoagulan tedavisi başlamadık. Çünkü çoğu çalışmada olduğu gibi, hem İsveç, hem de 10 yıl takipli Danimarka çalışmasında yıllık tromboembolizm gelişme insidansı bu grupta çok düşüktü (%0.82) (2,3).Öte yandan sağlıklı kadınların 65-74 yaş arası yıllık stroke riski hızı %1,9'dur ve bu hastalar antikoagülasyonu hak edebilir, özellikle yaş 75'e yakın ise antikoagülasyon başlamakta yarar vardır (17,18).Yeni çalışmalar, yeni ve daha güvenli oral antikoagulanların burada opsiyon olabileceğini ve yıllık inme riskinin % 0,9'a indirilebileceğini gösteriyorlar (2).

Hastalar risk faktörleri değerlendirme şemalarına göre tedavi edilir ve inme riski azaltılmaya çalışılır. Kadın ve erkek cinsiyette inme gelişme riski arasındaki farklılıkta, diğer risk faktörlerinin olup olmaması önem kazanır. Hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp yetmezliği ve diğer risk faktörleri özellikle 65 yaşından itibaren artmaya başlar ve her dekatta 1.5 kat oranında yükselir (18,19). Literatürde en çok ileri yaş ve geçirilmiş inme hikayesi risk hesaplamada anlamlıdır (20). Çalışmamızda ise DM, ileri yaş ve geçirilmiş inme kadın cinsiyette önem kazanmıştır. Birçok çalışmada kadınlar erkeklere göre daha yaşlı idi ve daha çok komorbid risk faktörleri vardı. (3,11,12,21) Keza çalışmamızda da aynı durum söz konusudur. AF'li kadın hasta sayısı 75 yaş üstünde 43, erkeklerde ise 15 idi.Yaş ortalaması ise kadınlarda 76, erkeklerde 70 idi. Biz kadın hastalarda antikoagulan tedavisine daha çok başlamayı uygun gördük, çünkü ek risk faktörlerinin sayısı tablolarda izlendiği üzere erkeklerden daha fazla idi. Hastanın inme riskini değerlendirmede farklı faktörler birleştirilmeli, örneğin antikoagulanların kanama riski, hastanın ilaç tercihi ve INR takibindeki güçlükler gibi durumlar göz önüne alınmalı, böylece uygun tedaviye ulaşılmalıdır. Ortada kalınan durumlarda ise kadın cinsiyeti ön plana çıkarılmalı ve antikoagulan başlanması yeğlenmelidir. Bazı

çalışmalarda ise risk profiline ve warfarin kullanımına bakmaksızın 75 yaş üstü kadınlarda inme riski yüksek bulundu (20). Böylece mevcut antikoagulan tedavinin yaşlı kadın hastalarda yeterli olmadığı söylenebilir ve bu hastalarda daha efektif inme önleme tedavilerine, belki de yeni çıkan antikoagulanlara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Çalışmamızda AF'li kadın hastalarda iskemik inme riski özellikle 75 yaş üstünde daha yüksek bulundu, ama lone AF'de kadın erkek farkı anlamlı değildi. Risk faktörleri 75 yaş üstünde kadınlarda daha fazla görüldü. Bu nedenle antikoagulan kullanımına yaşlı kadın hasta popülasyonunda daha çok dikkat edilmeli ve 65-75 yaş arası kadınlarda ise duruma göre antitrombotik veya antikoagulan tedavi başlanmalıdır. Öte yandan lone AF'de antikoagülasyon endikasyonu yoktur. Konu ile ilgili olarak ülkemize özgün, geniş serili ve çok merkezli çalışmalara gerek olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Sullivan RM, Zhang J, Zamba G, Lip GY, et al. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiology* 2012 sep18;pii:S0002-9149(12)01941-8. doi:10.1016/j.amjcard.2012.08.014. (Epub ahead of print).
- Freiberg L, Benson L, Rosenquist M, et al. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344;E3522.
- Prescott E, Sorenson R. Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation. *BMJ* 2012;344:e3789.
- Gall SL, Donan G, Dewey HM, et al. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population-based study. *Neurology* 2010;23;74(12):975-81. Epub 2010 Feb 24.
- Avgil TM, Jackevicius CA, Rahme E, et al. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA* 2012 May 9;307(18):1952-8.
- Barclay L. Stroke risk higher in older women with atrial fibrillation. *JAMA* 2012;307:1959-62.
- Poli D, Antonucci E, Testa S, et al. Gender differences of bleeding and stroke risk in very old atrial fibrillation patients on VKA treatment: Results of the EPICA study on the behalf of FCSA. *Thromb Res* 2012 Nov 7. pii:S0049-3848(12)00792-X doi:10.1016/j.thromres2012.
- Poli D, Antonucci E, Testa S, et al. Gender differences of bleeding and stroke risk in very old atrial fibrillation patients on VKA treatment: Results of the EPICA study on the behalf of FCSA. *Thromb Res* 2012 Nov 7. pii:S0049-3848(12)00792-X doi:10.1016/j.thromres2012.
- Hart RG, Eikelboom JW, Pearce LA. Sex, stroke and atrial fibrillation. *Arch Neurol* 2012 sep 24; 1-3, doi:10.1001/archneurol.2012.2691.(Epub ahead of print).
- Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. *the Euro heart survey on atrial fibrillation*. *Chest* 2010; 137:263-72.
- Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community. *The Framingham Heart Study*. *JAMA* 2003;290:1049-56.
- Hart RG, Pearce LA, Mc Bride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF 1-3 clinical trials. *The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) investigators*. *Stroke* 1999;30:1223-9.
- Lane DA, Lip GY. Female gender is a risk factor and thromboembolism in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2009;101:802-5.
- Fang MC, Singer DE, Chang Y, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;112:1687-91.
- Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, et al. New-onset atrial fibrillation : sex differences in presentation treatment and outcome. *Circulation* 2001;103: 2365-70.
- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arc Intern Med* 1994;154:1449-57.
- Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation : a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-54.
- Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, et al. Impact of the CHA2DS2VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Amj Med*. 2012 Jun; 125(6):603.e1-6, Epub 2012 Apr 11.
- Gall SL, Donan G, Dewey HM, et al. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population-based study. *Neurology* 2010 Mar 23; 74(12): 975-81. Epub 2010 Feb 24.
- Lip GY. Can we predict stroke in atrial fibrillation? *Clin Cardiol* 2012 Jan ; 35 Suppl 1:21-7. doi: 10.1002/clcc.20969.
- Anderson P, Barclay L. Stroke risk higher in older woman with atrial fibrillation. *Medscape.org/viewarticle/763913*.
- Salam AM, Albinali HA, Al-Mulla AW, et al. Woman hospitalized with atrial fibrillation :Gender differences , trends and outcome from a 20- year old registry in a middle eastern country. *Int J Cardiol*. 2012 Nov 15. pii: S0167-5273(12)01416-7. doi :10.1016/j.ijcard.2012.10.041. (Epub ahead of print).