

Türkiye'de Atrial Fibrilasyonlu Olgularda Oral Antikoagülan Kullanımı

Uz. Dr. Nilgün İNCESoy, Prof. Dr. İnci FIRATLI, Doç. Dr. Cengizhan TÜRKÖĞLU,

Prof. Dr. Muzaffer ÖZTÜRK

İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, İstanbul

ÖZET

Çalışmamızın amacı Türkiye'de atrial fibrilasyon (AF)'lu hastalarda olması muhtemel olan tromboembotik olayların riskini azaltmak amacıyla aspirin ve warfarinin hangi oranlarda kullanıldığını araştırmaktır.

Bu amaçla 438 kardiyolog ve iç hastalıkları uzmanına AF'da warfarin ve aspirin kullanımıyla ilgili sorular içeren anket formu gönderildi. 253 (%69.1)'a iç hastalıkları uzmanı, 113 (%30.9)'ü kardiyolog olmak üzere toplam 366 hekimden cevap alındı.

Kronik (Kr.)AF'lu romatizmal kalp hastalığı olanlarda kardiyologların %38.1'i warfarini kullanıyor, %22.1'i kullanmıyordu. Bu oranlar iç hastalıkları uzmanlarında sırasıyla %27.3 ve %52.2 bulundu. Warfarin kullanımı kardiyologlarda iç hastalıkları uzmanlarına göre önemli derecede yüksekti ($p=0.00005$).

Kr.AF'lu non-valvüler kalp hastalığı olanlarda kardiyologların %23.0'ı warfarin kullanıyor, %56.'sı kullanmıyordu. İç hastalıkları uzmanlarının ise %4.7'si kullanıyor, %77.9'u kullanmıyordu ($p<0.00001$).

İntermittent AF'lu romatizmal kalp hastalığı olanlarda kardiyologların %27.4'ü, iç hastalıkları uzmanlarının %22.1'i warfarin kullanıyordu ($p<0.05$).

İntermittent AF'lu non-valvüler kalp hastalığı olanlarda kardiyologlar ile iç hastalıkları uzmanları arasında warfarin kullanımı yönünden anlamlı fark yoktu. Warfarin kullanım oranları kardiyologlarda %10.6, iç hastalıkları uzmanlarında %12.7 idi.

Kr. AF'lu romatizmal kalp hastalığı olanlarda kardiyologların %77.9'u, iç hastalıkları uzmanlarının %87.4'ü ($p<0.05$), Kr. AF'lu non-valvüler kalp hastalığı olanlarda kardiyologların %83.2'si, iç hastalıkları uzmanlarının %97.2'si aspirin kullanıyordu ($p<0.00001$).

Çalışmamızın sonucunda AF'lu hastalarda warfarin kullanımı olması gerekenden az bulundu. Kullanım oranları kardiyologlarda iç hastalıkları uzmanlarına göre daha yüksek oranlardaydı.

Anahtar kelimeler: Atrial fibrilasyon, warfarin, aspirin

AF klinikte en sık rastlanılan aritmi tipidir. Yetişkinlerde Framingham çalışmasına göre %4 oranındadır

Alındığı tarih: 17 Ağustos 1999, revizyon 23 Mayıs 2000
Yazışma adresi: Dr. Nilgün İncesoy, İÜ. Kardiyoloji Enstitüsü, 3304 Haseki, İstanbul Tlf: (0212) 589 5707
Bu çalışma XII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Antalya, 16-20 Ekim, 1996 ve 39th Annual World Congress International College of Angiology, İstanbul, Turkey 29 June-4 July 1997'de sunulmuştur.

(1). 75 yaşın üzerindeki kişilerde bu oran %5'in üzerindedir (2).

AF'lu hastalarda tromboembolik olaylarla sık karşılaşılır. Framingham çalışmasında AF'nun özellikle yaş, hipertansiyon, sigara alışkanlığı, diyabet, elektrokardiyografide sol ventrikül hipertrofinin bulunması, miyokard enfaktüsü öyküsü, kalp yetersizliği, valvüler kalp hastalığı ile birlikteliğinde sistemik emboli ve mortalitede artışa neden olduğu saptanmıştır (3). Non-valvüler (NVKH) olan AF'lularda emboli riski %5.6, romatizmal kalp hastalığı (RKH) olan AF'lularda % 17.6 olarak bildirilmiştir (4). RKH özellikle de mitral stenozu olan AF'lu hastalarda tromboemboli olasılığını önlemek amacıyla antikoagülan tedavi kullanımı konusunda fikir birliği mevcuttur. Antikoagülasyonun emniyetli şekilde yapılamadığı durumlarda aspirin tedavisi uygulanmalıdır.

NVKH olan AF'lularda da antikoagülan tedavinin yararını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Tromboemboli riskinin %37-86 azaltıldığı saptanmıştır (5-11). Ancak oral antikoagülan kullanımındaki en büyük güçlük protrombin zamanının ve kanama komplikasyonlarının takibidir. Bilindiği gibi antikoagülan kullanımına bağlı büyük kanamaların yıllık sıklığı %0.8-2'dir (6,10,12).

AF'da antikoagülan kullanımı konusunda hekimlerin tutumlarını araştıran birkaç çalışma mevcuttur (13-16). Biz de ülkemizdeki hekimlerin bu konudaki tutumlarını araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

MATERYEL ve METOD

Türkiye'nin çeşitli şehirlerinde çalıştıkları kurum ve kuruluşlara bakılmaksızın sadece uzmanlıkları dikkate alınan iç hastalıkları uzmanı ve kardiyolog toplam 438 hekime hazırlanan anket formları gönderildi. Anket formunda hekimlere kronik veya intermittent AF'lu hastalarda ayrıca RKH ve NVKH'na da göre de gruplara ayrılarak warfarin ve aspirin kullanıp kullanmadıkları soruldu. Warfarin kul-

lanımı için ayrıca şartlar elvermediği için kullanmadıklarını belirlemek amacıyla ayrı bir soru soruldu.

Hekimlerden gelen cevaplar önce tüm hekimler daha sonra da iç hastalıkları uzmanları ve kardiyologlar yönünden ayrı ayrı değerlendirildi. İç hastalıkları uzmanları ile kardiyologların hem warfarin hem de aspirin kullanımları yönünden chi-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Ayrıca coğrafi bölgelere göre hekimlerin dağılımı incelendi.

BULGULAR

Anket formu gönderilen 438 hekimin 366 (%83.5)'sından cevap alındı. 366 hekimin 253 (%69.1)'ü iç hastalıkları uzmanı, 113 (%30.9)'ü kardiyolog idi.

Tablo 1'te görüldüğü gibi toplam hekimlerin %30.6'i Kr.AF'lu RKH'da warfarin kullanıyordu. Bu oran kardiyologlarda %38.1, iç hastalıkları uzmanlarında %27.3'tü ($p=0.00001$).

Kr.AF'lu NVKH'da toplam hekimlerin %10.4'u warfarin kullanıyordu. Kardiyologlarda bu oran %23.0 bulunurken iç hastalıkları uzmanlarında %4.7 bulundu ($p<0.00001$).

İntermittent AF'lu RKH olan hastalarda tüm hekimlerin %23.7'si warfarin kullanıyordu. Kardiyologlarda kullanım oranı %27.4, iç hastalıkları uzmanlarında %22.1 ($p<0.05$) idi.

İntermittent AF'lu NVKH olanlarda tüm hekimlerin %12.0'si, kardiyologların %10.6'sı, iç hastalıkları uzmanlarının %12.7'si warfarin kullanıyordu. Kardiyologlarla iç hastalıkları uzmanları arasında anlamlı fark yoktu.

Aynı değerlendirme aspirin için yapıldığında Tablo 3 ve 4'de görüldüğü gibi aspirin kullanımı bütün gruplarda yüksek oranlardaydı. Kr.AF'lu RKH olanlarda tüm hekimlerin %84.4'ü, Kr.AF'lu NVKH olanlarda %92.9'ü, intermitten AF'lu RKH olanlarda %81.4'ü, intermitten AF'lu NVKH'lanlarda %87.4'ü aspirin kullanıyordu. Kardiyologlarla iç hastalıkları uzmanları açısından değerlendirildiğinde aspirin kullanımını iç hastalıkları uzmanlarında kardiyologlara göre anlamlı ölçüde fazlaydı.

Hekimlerden gelen cevaplandırılmış anket formlarına göre kardiyolog ve iç hastalıkları uzmanlarının dağılımı tablo 5'de görüldüğü gibi Marmara Bölgesinde en fazla, Karadeniz ve Doğu Anadolu Bölgelerinde en az bulundu.

TARTIŞMA

AF'da tromboemboli riskinin oral antitrombotik tedavi ile %64'e varan oranda azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2). Yapılan büyük çalışmaların meta analizinde de bu oran %62 olarak bulun-

Tablo 1. Kronik AF'lu valvüler ve nonvalvüler kalp hastalarında oral antikoagülan kullanımı

| | | İç Hastalıkları Uzmanı n=253 | | | Kardiyolog n=113 | | | Total n=366 | | |
|------|---|---------------------------------|------|------|---------------------|------|------|----------------|------|------|
| | | + | ± | - | + | ± | - | + | ± | - |
| RKH | n | 69 | 52 | 132 | 43* | 45 | 25 | 112 | 97 | 157 |
| | % | 27.3 | 20.5 | 52.2 | 38.1 | 39.8 | 22.1 | 30.6 | 26.5 | 42.9 |
| NVKH | n | 12 | 44 | 197 | 26** | 23 | 64 | 38 | 67 | 261 |
| | % | 4.7 | 17.4 | 77.9 | 23.0 | 20.4 | 56.6 | 10.4 | 18.3 | 71.3 |

+ = Kullananlar, ± = Şartlar elverdiğinde kullananlar, - = Kulanmayanlar
* $p=0.00005$ (İç hastalıkları uzmanları ile kardiyologların warfarin kullanım farkı) ** $P<0.00001$

Tablo 2. İntermittent AF'lu valvüler ve nonvalvüler kalp hastalarında oral antikoagülan kullanımı

| | | İç Hastalıkları Uzmanı n=253 | | | Kardiyolog n=113 | | | Total n=366 | | |
|------|---|---------------------------------|------|------|---------------------|------|------|----------------|------|------|
| | | + | ± | - | + | ± | - | + | ± | - |
| RKH | n | 56 | 42 | 155 | 31* | 36 | 46 | 87 | 78 | 201 |
| | % | 22.1 | 16.6 | 61.3 | 27.4 | 31.9 | 40.7 | 23.8 | 21.3 | 54.9 |
| NVKH | n | 32 | 38 | 183 | 12** | 12 | 89 | 44 | 50 | 272 |
| | % | 12.7 | 15.0 | 72.3 | 10.6 | 10.6 | 78.8 | 12.0 | 13.7 | 74.3 |

+ = Kullananlar, ± = Şartlar elverdiğinde kullananlar, - = Kulanmayanlar
* $p<0.05$ (İç hastalıkları uzmanları ile kardiyologların warfarin kullanım farkı) ** $P=n.s.$

Tablo 3. Kronik AF'lu valvüler ve nonvalvüler Kalp hastalarında aspirin kullanımı

| | | İç Hastalıkları Uzmanı n=253 | | Kardiyolog n=113 | | Total n=366 | |
|------|---|---------------------------------|------|---------------------|------|----------------|------|
| | | + | - | + | - | + | - |
| RKH | n | 221 | 32 | 88* | 25 | 309 | 57 |
| | % | 87.4 | 12.6 | 77.9 | 22.1 | 84.4 | 15.6 |
| NVKH | n | 24.6 | 7 | 94** | 19 | 340 | 26 |
| | % | 97.2 | 2.8 | 83.2 | 16.8 | 92.9 | 7.1 |

+ = Kullananlar, ± = Şartlar elverdiğinde kullananlar, - = Kulanmayanlar
* $p < 0.05$ (İç hastalıkları uzmanları ile kardiyologların warfarin kullanım farkı) ** $p < 0.00001$

Tablo 4. İntermittent AF'lu valvüler ve nonvalvüler kalp hastalarında aspirin kullanımı

| | | İç Hastalıkları Uzmanı n=253 | | Kardiyolog n=113 | | Total n=366 | |
|------|---|---------------------------------|------|---------------------|------|----------------|------|
| | | + | - | + | - | + | - |
| RKH | n | 218 | 35 | 80* | 33 | 298 | 68 |
| | % | 86.2 | 13.8 | 70.8 | 29.2 | 81.4 | 18.5 |
| NVKH | n | 230 | 23 | 90** | 23 | 320 | 46 |
| | % | 90.9 | 9.1 | 79.7 | 20.3 | 87.4 | 12.5 |

+ = Kullananlar, ± = Şartlar elverdiğinde kullananlar, - = Kulanmayanlar
* $p < 0.0008$ (İç hastalıkları uzmanları ile kardiyologların warfarin kullanım farkı) ** $p < 0.005$

Tablo 5. İç hastalıkları uzmanları ve kardiyologların bölgesel dağılımı

| BÖLGELER | İÇ HAST. UZ. | KARDİYOLOG | TOPLAM |
|---------------|--------------|------------|--------|
| Marmara | 105 | 57 | 162 |
| Ege | 59 | 5 | 64 |
| İç Anadolu | 20 | 32 | 52 |
| Karadeniz | 7 | - | 7 |
| Akdeniz | 16 | 3 | 19 |
| Doğu Anadolu | 7 | 4 | 11 |
| G. D. Anadolu | 8 | 8 | 16 |
| Bilinmeyen | 31 | 4 | 35 |
| Toplam | 253 | 113 | 366 |

muştur (17). Paul Szekely çalışmasında RKH ve emboli hikayesi olanlarda tekrarlayan emboliyi %3.4 hasta yılı bulurken antikoagulan almayanlarda %9.6 bulmuştur (18). Douglas 1962 yılında RKH olan ve emboli geçiren hastalarda uzun süreli oral antikoagulan tedavinin gerektiğini belirtmiş (19), 1963'de Owren (20) oral antikoagulan alan 15 hastada toplam 90 hasta yılı izlemeye bir embolik olay gözlerken kontrol grubunda 81 hasta yılında 17 hastada 22 embolik olay saptamıştır. AF'da antitrombotik tedavinin kullanımının son derece önemli olmasına rağmen gerek yurt içinde gerekse yurt dışındaki hekimlerin

AF'da warfarin kullanım oranları beklenen oranlarda değildir. Bu konuda yapılmış bazı çalışmalar mevcuttur (13-16). Kutner ve arkadaşları (14) 1991 yılında üniversitede çalışan hekimler üzerinde yaptıkları çalışmada üniversitede çalışan hekimlerin %25'nin antitrombotik tedavinin yararına inanmadıklarını tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya katılan hekimlerin %18.3'ü NVKH olan AF'lu hastalarda warfarin kullandıklarını, %64.1'i tromboemboli sonucunda gelişen felçli hastalarda warfarin kullandıklarını ifade etmişlerdir. Mc. Crory ve arkadaşları (15) NVKH olan AF'lu yaşlı hastalarda hem düşük oranlarda hem de düşük dozlarda warfarin kullandıklarını, King ve arkadaşları (16) hekimlerin yüksek tromboemboli riski taşıyan mitral stenozlu AF'lu olan yaşlı hastalarda ve dilate kardiomyopatisi olan AF'lu hastalarda warfarini daha yüksek oranlarda kullandıklarını ifade etmişlerdir (16).

Bizim çalışmamızın sonuçları da ülkemizdeki hekimlerin AF'lu hastalarda warfarin kullanımının düşük oranlarda olduğunu göstermiştir. Kr.AF'lu RKH olan ve en çok warfarin kullanılması gereken grupta dahi bu oran düşüktür. Kardiyologlar ile iç hastalıkları uzmanları karşılaştırıldığında iç hastalıkları uzmanlarının warfarini daha da düşük oranda kullandıkları görülmektedir. Fakat aspirin kullanımını bütün

gruplarda yüksek oranlardadır. Özellikle de RKH olan Kr. AF'lu grupta yüksektir. Bu da hekimlerin AF'da tromboembolik olayların bilincinde olduklarını göstermektedir. Warfarin kullanmayanların davranışları ise warfarinin yararı konusunda bilgi sahibi olmadıklarına bağlanabilir.

Şartlar elverdiğinde kullanılması warfarinin yararına inanıldığını ancak protrombin zamanının özellikle kırsal kesimlerde laboratuvar imkansızlıkları nedeniyle takip güçlüğünün olmasına, mali sorunlara ve hasta uyumsuzluğu gibi faktörlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim protrombin zamanının takibindeki zorluk nedeniyle Yamak ve arkadaşları (21,22) protez kapaklı hastalarda tromboemboli riskini azaltmak amacıyla sabit doz warfarin uygulamasıyla ilgili çalışmalar yapmışlardır. Benzer çalışmalar son yıllarda da yapılmıştır (23,24).

Sonuç olarak ülkemizde AF'da tromboemboliyi önlemek amacıyla warfarin kullanımı oldukça düşük oranlardadır. Bu oranı yükseltmek amacıyla hekimlere daha fazla bilgi verilmesi, laboratuvar imkanlarının genişletilmesi ve hastaların bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kannel W, Abbott R, Savage D, et al: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22
2. Cairns JA, Connolly SJ: Nonrheumatic atrial fibrillation: Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation* 1991; 84:469-81
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52
4. Orsinelli DA: Current recommendations for the anticoagulation of patients with atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;1:1-20
5. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation :analysis of pooled data from five randomized trials. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 1449-57
6. The stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Group Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation*. 1991;84:527-39
7. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-96
8. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993; 342:1255-62
9. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators: The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 1990; 323: 1505-11
10. Peterson P, Boysen G, Godtfredsen J: Placebo controlled randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet*. 1989;1:175-9
11. Ezekowitz MD, Bridgers SL, Kenneth JE, et al: For the Veterans Affairs Stroke Prevention in non-rheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Eng J Med* 1992; 327:1406-12
12. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55
13. Chang HJ, Bell JR, Deroo DB, et al: Physician variation in anticoagulation patients with atrial fibrillation. Dartmouth Primary Care COOP Project. *Arch Intern Med* 1990;150: 83-6
14. Kutner M, Nixon G, Silverstone F: Physicians' attitudes toward oral anticoagulants and antiplatelet agent for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1991; 151:1950-3
15. McCrory DC, Matchar DB, Samsa G, et al: Physician attitudes about anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation in the elderly. *Arch Intern Med* 1995; 155:277-81
16. King D, Davies KN, Slee A, et al: Atrial fibrillation in the elderly: physicians' attitudes to anticoagulation. *Br J Clin Pract* 1995; 49:123-5
17. Hart RG, MD, Benavente O, MD, McBride R, BS, et al: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation a meta-analysis, *Ann Intern Med* 1999;131:492-501
18. Paul Szekely, MD: Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *B Med J* 1964;1:1209-12
19. Douglas AS: Anticoagulant Therapy, 1962; p. 220. Blackwell Oxford.
20. Owren PA: *Arch Intern Med* 1963;111: 240
21. Yamak B, Karagöz HY, Zorlutuna Y ve ark: Low-dose anticoagulant management of patients with St. Jude medical mechanical valve prostheses. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1993;41: 38-42
22. Yamak B, Sener E, Kızıltepe U ve ark: Low-dose anticoagulation after St. Jude medical prosthesis implantation in patients under 18 years of age. *J Heart Valve Dis* 1995;4: 274-8
23. Gullov AL, MD, Koefoed BG MD, Petersen P MD, et al: Fixed minidose warfarin and aspirin alone and combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-21
24. Pengo V, MD, Zasso A, MD, Barbero F, MD, et al: Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:433-7