

# Türk Atriyal Fibrilasyon (TAF) Çalışması

## Non-valvüler Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Antikoagülan ve Aspirin'in Tromboembolik Risk Üzerine Etkilerinin Karşılaştırıldığı Çokmerkezli, Randomize Çalışma

TAF Araştırmacıları\* adına Uz. Dr. Zerrin YİĞİT\*\*

\*TAF çalışmasına katılan merkezler hasta katkılarına göre metnin sonunda bildirilmektedir \*\*İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü

### ÖZET

Atriyal fibrilasyon 60 yaşın üzerinde prevalansı %6'ya kadar ulaşan, beraberinde artmış tromboemboli riskini getiren kardiyak bir aritmidir. Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu (NVAF) olgularda, Türkiye'de tromboembolik komplikasyonları önlemek amacıyla antikoagülan tedavinin uygulanabilirliğini ve alternatif tedavi olarak aspirinin değerini araştırmak istedik.

Çalışmaya İstanbul, Ankara ve İzmir'den 8 merkez katıldı. Çalışma 1 Nisan 1995 tarihinde başladı ve 1 Haziran 1997 tarihinde hasta alımına son verildi. Olgular en az bir yıl süre ile izlendiler. Çalışmaya 735 NVAF'lu hasta alındı. 281'i aspirin, 223'ü coumadine ve 231'i kontrol grubuna randomize edildi. Ancak protokol ihlali nedeniyle olguların 376'sı çalışmadan çıkarıldı, 359 olgu (119'u aspirin, 120'si coumadine ve 120'si kontrol) değerlendirilmeye alındı. Antikoagülan grubuna protrombin zamanı (PT) normalin 1.5-2 katı, INR 2-2.5 arasında olacak şekilde coumadine (Coumadin-Eczacıbaşı) tablet, aspirin grubuna günde 300mg aspirin (Coraspin-Bayer) verildi. Coumadine grubundaki olgular aylık PT kontrolleri ile, aspirin ve kontrol gruplarındaki olgular üçer aylık kontroller ile izlendiler.

Aspirin grubunda 7 (%5.9) olguda, coumadine grubunda 1 (%0.8) olguda ve kontrol grubunda 12 (%10.0) olguda tromboembolik olay gelişti. Kontrol grubuna göre coumadine grubunda tromboemboli sıklığı anlamlı olarak azdı ( $p=0.008$ ). Aspirin grubu ile coumadine grubu arasında tromboembolik olay sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamasına karşın, kontrol grubu ile de aralarında anlamlı fark yoktu. Tromboembolik olay sıklığında, coumadin grubunda kontrol grubuna göre %94 risk azalması saptandı. Aspirin grubunda, kontrole göre anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte kontrol grubuna göre %46 emboli riskinde azalma görüldü.

Kanama açısından değerlendirildiğinde aspirin ve kontrol gruplarında birer majör kanama saptanmasına karşın (%0.8), coumadine grubunda 5 majör kanama (%4.2) oldu. Üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi gruplarında ölüm dağılımı incelendiğinde izleme süresi içinde toplam 25 ölüm görüldü. Bunların 12'si (%10.8) aspirin, 7'si (%5.8) coumadin ve 6'sı (%5.0) kontrol grubundaydı. Üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboemboli riskini azaltmada tercih edilecek ilaç coumadine olmalıdır. Ancak emboli riskini %46 azalttığı göz önüne alınarak ülkemiz koşullarında, coumadine kullanılmadığı durumlarda, aspirin atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolik riski azaltmada alternatif bir tedavi olabilir.

Anahtar kelimeler : Atriyal fibrilasyon, inme, tedavi

Atriyal fibrilasyon (AF) erişkin popülasyonda ortalama %0.4 oranında görülen ve yaşla birlikte sıklığı artan bir aritmidir. 60 yaşının üzerinde prevalansı %4-6 dır (1). The Cardiovascular Health Study'de (2) 65 yaşının üzerindeki kadınlarda %4.8, erkeklerde %6.2 olarak bildirilmiştir. AF'nin en ciddi komplikasyonlarından biri sistemik embolidir. Tüm inmelerin %15'inde (3,4), geçici iskemik atakların (TIA) %2-8'inde (5-7) AF saptanmış, her 6 iskemik inmeden biri NVAF ile ilişkili bulunmuştur (8,9). Değişik çalışmalarda tromboembolik olaylar, romatizmal kalp hastalığı (özellikle mitral darlığı) ile birlikte AF bulunduğunda %17.6, NVAF'da %5.6, olarak bildirilmiştir (10-12). NVAF'de tromboemboli riskini arttıran faktörler olarak yaş, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), kalp yetersizliği (KKY), geçirilmiş tromboembolik olay öyküsü, sigara alışkanlığı, sol atriyumun (LA) geniş olması ve sol ventrikül (LV) disfonksiyonu saptanmıştır (13). Hiç risk faktörü olmayan kişilerde emboli sıklığı %1.6-2.5 iken, risk faktörü sayısına bağlı olarak %9.1-17.6'ya ulaşmaktadır (2,14). Lone AF'de ise tromboembolik olay çok nadirdir (2).

Alındığı tarih: 7 Eylül, revizyon Ekim 1999

Yazışma adresi : Dr. Zerrin Yiğit, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Tif: (0 212) 589 5707  
Bu çalışma XIV. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde (10-13 Ekim 1998, Belek-Antalya) Hot-line programı içinde sunulmuştur.

AF'da tromboemboli riskini azaltmak amacıyla yapılmış çalışmalar antikoagülan tedavinin bu riski önemli ölçüde azalttığını, aspirinin ise kısmen etkili olduğunu göstermiştir (15,16). Ancak antikoagülan tedavinin aspirinden daha yüksek kanama riski vardır. Ayrıca, özellikle ülkemiz koşullarında hastanın tedaviye uyumu ve protrombin zamanı (PT) ölçebilecek laboratuvarların az olması nedeniyle izleme güçlüğü gibi sorunlar vardır. İncesoy ve ark (17) kronik AF'da tromboemboliyi önlemede oral antikoagülan kullanımı ile ilişkili anket çalışması yapmışlar ve romatizmal kalp hastalarında hekimlerin %30.6'sının düzenli, %26.5'inin şartlar elverdiğinde coumadine kullandığını, %42.9'unun ise kullanmadığını saptamışlardır. NVAF'da iç hastalıkları uzmanlarının %4.7'sinin, kardiyologların %23'ünün düzenli coumadine kullandığını, uygun şartlarda kullanımın sırasıyla %17.4 ve %20.4 olduğunu ve iç hastalıkların uzmanlarından %77.9'unun ve kardiyologlardan %56.6'sının antikoagülan kullanmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle aspirin kullanımı ülkemiz açısından büyük önem taşımakta ve gerek hastalar gerekse hekimler için kolaylık sağlamaktadır. Bu çalışma Türkiye'de NVAF'li olgularda tromboemboli riskini tespit etmek, antikoagülan tedavinin ve aspirinin emboli riskini azaltmadaki değerini araştırmak ve hangi hastaların aspirin kullanabileceğini saptamak amacıyla çok merkezli olarak planlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ankara, İstanbul ve İzmir'den 8 merkez katıldı. Bu illerin il sınırları içinde yaşayan, anlamlı kapak hastalığı bulunmayan, 19 yaş ve üzerinde olan, kronik veya intermittant AF'li hastalar çalışmaya alındı. Kronik AF olarak en az bir aydan uzun süreli olduğu dökümanite edilmiş olgular, intermittant AF olarak son üç ayda en az biri EKG ile saptanmış, 48 saatten uzun sürmüş en az iki atak geçiren hastalar kabul edildi. Bir aydan daha yeni akut miyokard infarktüsü veya akut koroner sendromu geçirmiş olanlar, kardiyoversiyon, aorta-koroner by pass operasyonu, koroner balon anjiyoplastisi veya herhangi bir cerrahi girişim yapılanlar çalışma dışı bırakıldı.

Malign hastalığı, karaciğer ve böbrek yetersizliği, bilinen pıhtılaşma bozukluğu olanlar, endokardit veya miyokardit geçirenler, son iki yıl içinde serebrovasküler olay veya gastroenterinal kanama geçirmiş olgular, kontrolsüz hipertansiyonu (>170/105 mmHg), bilinen tromboembolik hastalığı, denge bozukluğu, hipertiroidisi, NYHA sınıf 4 kalp yetersizliği, diyabetik retinopatisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya uygun bulunan hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. EKG ve telegrafileri

çekildi. Tam kan sayımı, tam idrar tahlili, açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri (SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz), protrombin zamanı, gerekirse tiroid fonksiyon testleri yapıldı. Anemisi bulunan (hematokrit < %32), SGOT, SGPT ve alkalen fosfataz değerleri normalin iki katı olan, kreatinin >%1.5 mg/dl olan, idrar sedimentinde eritrosit bulunan (>5), PT≥15 sn olan olgular çalışmadan çıkarıldılar. Daha sonra tüm olgulara transtoraksik ekokardiyografi yapıldı. Kalp boşluklarında tümör veya trombüs bulunan, sol ventrikül anevrizması saptanan, aort kapak alanı 1.5 cm<sup>2</sup> den küçük olan ve 20 mmHg'dan fazla gradyan bulunan, en az 2 (+) aort yetersizliği olan hastalar, mitral kapak alanı 2.5 cm<sup>2</sup> den küçük olan, en az 2 (+) yetersizliği olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya uygun bulunan ve bilgilendirilmiş onay formu alınan hastalar, başvuru sırasına göre coumadine, aspirin veya kontrol gruplarından birine randomize edilerek çalışmaya alındılar. Hasta alınma 1 Nisan 1995 tarihinde başlandı ve 1 Haziran 1997 tarihinde son verildi. Bu tarihler arasında çalışmaya alınan olgular 1 Kasım 1998 tarihine kadar en az bir yıl süre ile izlendiler.

Çalışmaya alınan antikoagülan grubuna PT normalin 1.5-2 katı, INR 2-2.5 arasında olacak şekilde coumadine (Coumadin-Eczacıbaşı) tablet verildi. Bu hastalar PT kontrolü durumlarına göre ayda bir kezden az olmamak üzere yapıldı. İzleme sonunda her hasta için hesaplanan ortalama PT değerlerinin (sn) aritmetik ortalaması alınarak ortalama PT değeri ve standart sapması bulundu.

Aspirin grubuna alınan hastalara 300 mg/gün dozda aspirin (Coraspin-Bayer) verildi. Olgular üçer ay aralıklarla kontrollere çağırılarak izlendiler. Bu hastaların mümkün non-steroid antiinflamatuar ve diğer antiagregan ilaçları kullanmaları mümkün olduğu kadar engellendi.

Kontrol grubu olarak alınan olgular da üçer aylık aralıklarla çağırılarak izlendiler.

Primer sonlandırma kriterleri iskemik inme ve sistemik emboli, sekonder sonlandırma kriterleri TİA, majör kanama ve ölüm olarak belirlendi.

Majör kanama intrakraniyel veya fatal kanamalar ve her türlü kan transfüzyonunu gerektiren kanamalar, minör kanamalar ise diğer kanamalar olarak alındı.

İstatistiksel çözümlemede kategorik özellikler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için ANOVA ve Tukey testi, izleme süreçlerindeki olaylarda Kaplan-Meier yöntemi, ikincil etkenlerin çözümlemesi için Cox regresyon analizi yapıldı. Sonuç olaylar gösterenlerin dışında izlemeye gelmeyen, ilacını bırakan, protokol ihlali nedeniyle dışlanan olgular son uygun haberlerinden sonra izleme dışı sayıldı. Anlamlılık sınırı p<0.05, iki yönlü yargılamaya kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 8 merkezden 735 olgu alındı. Aspirin grubunda 281, antikoagülan grubunda 223 ve kontrol grubunda 231 olgu vardı. Ancak protokol ihlali nedeniyle olguların 376'sı çalışmadan çıkarıldı, 359



olgu olgu (119 aspirin, 120 coumadine ve 120 kontrol) değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya alınan hastaların klinik ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gruplara olguların dağılımları genel olarak incelendiğinde coumadine grubunda geçirilmiş inmesi olan olgu sayısı 11 (%11.7), aspirin grubunda 2 (%1.7) ve kontrol grubunda 4 (%3.3) idi. Coumadine grubunda diğer gruplara göre inmeli olgu sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.001$ ). Koroner arter hastalığı (KAH) coumadine grubunda 42 (%35.0), aspirin grubunda 57 (%47.9) ve kontrol grubunda 37 (%30.8) idi. Aspirin grubunda KAH'lı olgu sayısı anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.018$ ). Ortalama LA çapı coumadin grubunda  $3.9 \pm 0.6$  cm, aspirin grubunda  $4.1 \pm 0.5$  cm ve kontrol grubunda  $3.9 \pm 0.5$  cm olarak bulundu. Aspirin grubunda LA çapı diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0.043$ ). Yaş ortalaması coumadine grubunda  $63.0 \pm 8.7$ , aspirin grubunda  $66.1 \pm 9.2$  ve kontrol grubunda  $64.5 \pm 10.6$  idi. Aspirin grubunun yaş ortalaması sınırda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0.05$ ). Kadın hasta sayısı coumadine grubunda 55 (%47), aspirin grubunda 56 (%46) ve kontrol grubunda 77 (%63) idi. Kontrol grubunda kadın hasta sayısı anlamlı olarak daha çoktu ( $p=0.01$ ). Ortalama LVEF, coumadine grubunda  $52.7 \pm 16.5$ , aspirin grubunda  $52.3 \pm 14.7$  ve kontrol grubunda  $57.1 \pm 12.1$  bulundu. Kontrol grubunda LVEF anlamlı olarak daha yüksek idi ( $p=0.017$ ). HT, DM, kronik obstruktif akciğer

hastalığı (KOA), mitral valv prolapsusu (MVP), mitral anulus kalsifikasyonu (MAK) ve izlenme süreleri açısından gruplar arasında fark yoktu.

Aspirin grubunda 119 olgudan 7'sinde (%5.9) tromboembolik olay, 1'inde (%0.8) majör kanama gelişti. Bunlardan 3 (%2.5) tromboembolik olay ve 1 (%0.8) majör kanama ilk bir yıl içinde meydana geldi. Tromboembolik olayların hepsi serebral idi. 3 olgu öldü, 3'ünde hemipleji sekeli kaldı ve 2 olguda sekel kalmadı. Kanamalı olgu serebral kanama geçirmişti ve hasta öldü.

Coumadine grubunda 120 hastanın 1'i (%0.8) tromboembolik olay, 5'i (%4.2) majör kanama geçirdi. Tromboembolik olay ve 2 majör kanama ilk bir yıl içinde oldu. Bu gruptaki hastalarda ortalama PT :  $23.10 \pm 4.17$  sn (INR :  $2.2 \pm 1.5$ ) idi. Bu grupta görülen tromboembolik TİA şeklindeydi, olay sırasında bakılan PT : 15 sn bulundu. Kanama geçiren olguların PT'leri normal sınırlar içinde idi. Bu hastalardan ikisinde ciddi hematüri görüldü, birinde mesane, diğerinde böbrek tümörü (hematüri sırasında PT sırasıyla 19 sn ve 19.6 sn) saptandı. İki olgu gastroentestinal kanama geçirdi (kanama sırasında PT'leri 23 sn ve 25 sn).

Kontrol grubunda bulunan 120 olgudan 12'si (%10.0) tromboembolik olay, 1'i (%0.8) majör kanama geçirdi. 5 tromboembolik olay ve 1 majör kanama birinci yılda oldu. Embolik olayların biri mezenter arter embolisi, diğerleri serebral emboli idi. Me-

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların klinik ve ekokardiyografik özellikleri (n=359)

	Aspirin (n=119)	Coumadine (n=120)	Kontrol (n=120)	p değeri
E/K (%)	53/47	54/46	37/63*	0.01
Yaş	$66.1 \pm 9.2$	$63.0 \pm 8.7$	$64.5 \pm 10.6$	0.05
KAH (%)	47.9*	35.0	30.8	0.018
HT (%)	68.1	61.7	70.8	AD
DM (%)	11.8	15.0	13.3	AD
KKY (%)	30.3	30.0	21.7	AD
KOA (%)	10.9	10.8	16.7	AD
G. inme (%)	1.7	11.7*	3.3	0.001
MVP (%)	4.2	3.3	5.8	AD
MAK (%)	19.3	20.7	22.7	AD
LVEF (%)	$52.3 \pm 14.7$	$52.7 \pm 16.5$	$57.1 \pm 12.1$ *	0.017
LA çapı (cm)	$4.1 \pm 0.5$ *	$3.9 \pm 0.6$	$3.9 \pm 0.5$	0.043
İzleme (ay)	$21.2 \pm 10.3$	$21.8 \pm 10.6$	$22.1 \pm 9.5$	AD

zanter embolisi operasyon ile kurtarıldı. Serebral embolilerin 2'si öldü, 7'sinde hemipleji sekeli kaldı, 2 olguda sekel kalmadı. Kanamalı olgu gastroentestinal kanama idi. Olguların gruplara göre tromboembolik olay ve kanama açısından dağılımları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. TAF hastalarının emboli açısından değerlendirilmesi

	Emboli (+)	Toplam kanama
Aspirin (n=119)	7 (%5.9)	2 (%1.7)
Antikoagulan (n=120)*	1 (%0.8)	9 (%7.5)
Kontrol (n=120)	12 (%10.0)	2 (%1.7)
n=359	20 (%5.6)	13 (%3.6)

*Antikoagulan grubunda emboli sıklığı anlamlı olarak az bulundu (p<0.008). Kontrol grubuna göre antikoagulan grubunda %94.1 risk azalması saptandı.*

Çalışmaya alınan hastalar emboli açısından değerlendirildiklerinde aspirin grubundan 7 (%5.9), coumadine grubundan 1 (%0.8) ve kontrol grubundan 12 (%10.0) olmak üzere toplam 20 olgu (%5.6) tromboembolik olay geçirmişti. Gruplar arasında hasta yılı başına tromboemboli sıklığı aspirin grubunda %3.33 coumadine grubunda %0.45 ve kontrol grubunda %5.42 olarak bulundu. Coumadine grubunda emboli sıklığı anlamlı olarak azdı (p<0.008). Aspirin grubu ile coumadine grubu ve aspirin grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.55 ve p=0.06). Kontrol grubuna göre antikoagulan grubunda %94.1, aspirin grubunda %46 risk azalması saptandı (Tablo-2).

Bivariate değerlendirmede tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunduğu görüldü (Fisher exact p=0.004). Coumadine grubunda, aspirin ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük emboli oranı saptandı. Aspirin grubu kontrol grubundan farklı bulunmadı (p=0.33). Çoklu çözümlenmeler çok değişkenli Cox bağımlı değerlendirmesi ile yapılarak izleme süresi içinde emboli ve kanama sonuçlarına erişimde etkin olan ölçütler araştırıldı. Yargılamaya tedavi tipinin dışında, sonuç olayların ortaya çıkmasında klinik etkisi olduğu varsayılan, ayrıca başlangıçta tedavi kümeleri arasında düzeyleri farklı bulunan ölçütler alındı (Tedavi türü, yaş, cinsiyet, KAH, HT, DM, geçirilmiş inme öyküsü, LVEF, LA çapı, MAK). Emboli oluşumunda, yaşın (p=0.02, OR=1.07) anlamlı etkisi olduğu, hipertansiyonun et-

kisinin ise sınırda bir değer taşıdığı (p=0.069, OR=4.28) saptandı. Tedavi grupları açısından, coumadine kullanımı ile, kontrol kümesine göre %94'lük bir emboli riski azalması olduğu saptandı (p=0.012, OR=0.068, %95 cl : 0.008-0.559). Cox çözümlenmesinde aspirin grubunda kontrole göre anlamlı fark bulunmamasına karşın (p=0.24, OR=0.53), coumadin kümesine göre de istatistiksel fark bulunmadı (p=0.06, OR=7.83). Buna göre klinik olarak aspirinin diğer iki tedavi grubu sonuçları arasında bir düzeyde etkinliğe sahip olduğu düşünülebilir.

Gruplarda kanama dağılımı incelendiğinde aspirin grubunda 1 (%0.8) majör ve 1 (%0.8) minör, coumadine grubunda 5 (%4.2) majör ve 4 (%3.3) minör, kontrol grubunda 1 (%0.8) majör ve 1 (%0.8) minör kanama görüldü. Gruplar arasında hasta yılı başına majör kanama sıklığı aspirin grubunda %0.48, Coumadine grubunda %2.29, kontrol grubunda ise %0.45 idi. Üç grup arasında majör kanama açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo-2). Çok değişkenli çözümleme yapıldığında da anlamlı fark saptanmadı.

359 olgudan 25'i (%6.0) izleme süresi içinde değişik nedenlerle öldü. Tedavi gruplarına göre dağılımları incelendiğinde; aspirin grubundan 12 (%10.8), coumadin grubundan 7 (%5.8) ve kontrol grubundan 6 (%5.0) kaybedildi. Serebral emboli ile ölüm 5 (%1.4) olguda (3 aspirin, 2 kontrol grubu), kalp yetersizliği ile ölüm 17 (%4.7) olguda (8 aspirin, 6 coumadin ve 3 kontrol grubu), serebral kanama ile ölüm 1 (%0.3) olguda (aspirin grubu) ve diğer nedenlerle ölüm 2 (%0.6) olguda (1'i coumadin ve 1'i kontrol grubu) ölüm nedeni olarak saptandı (Tablo-3). Üç grup arasında gerek ölüm sıklığı gerekse ölüm nedenleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

Alt grup değerlendirmede; olgular yaşlarına göre (75 yaş ve >75 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldı. (75 grubunda 325 hasta (104 aspirin, 114 coumadine ve 107 kontrol) mevcuttu. (75 yaş grubundaki olguların etiyolojik ve ekokardiyografik özellikleri Tablo-4'de gösterilmiştir. Aspirin grubunda 3 (%2.9), coumadine grubunda 1 (%0.9) ve kontrol grubunda 11 (%10.3) olguda tromboembolik olay saptandı (Tablo-5). Kontrol grubuna göre coumadin grubunda tromboembolik olay sıklığı anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.002).



**Tablo 3. TAF hastalarında ölüm sıklığının nedenlere göre dağılımı**

	Emboli	KKY	Kanama	Diğer	Toplam
Aspirin (n=119)	3 (%2.5)	8 (%6.9)	1 (%1)	0	12 (%10.8)
Coumadine (n=120)	0	6 (%5.0)	0	1 (%0.9)	7 (5.8)
Kontrol (n=120)	2 (%1.7)	3 (%2.5)	0	1 (%0.9)	6 (%5.0)
Toplam (n=359)	5 (%1.4)	17 (%4.7)	1 (%0.3)	2 (%0.6)	25 (6.9)

**Tablo 4. Çalışmaya alınan ≤ 75 yaş hastaların klinik ve ekokardiyografik özellikleri (n=325)**

	Aspirin (n=104)	Coumadine (n=120)	Kontrol (n=120)	p değeri
E/K (%)	51/49	54/46	36/64*	0.02
Yaş	64.1 ± 8.1	62.3 ± 8.3	62.9 ± 10.0	AD
KAH (%)	45.2	35.1	29.9	AD
HT (%)	68.3	61.4	72.9	AD
DM (%)	12.5	14.9	15.0	AD
KKY (%)	28.8	30.7	18.7	AD
KOAH (%)	12.5	8.8	15.0	AD
G. inme (%)	1.0	12.3*	3.7	0.002
MVP (%)	3.8	3.5	5.6	AD
MAK (%)	19.2	20.2	21.5	AD
LVEF (%)	54.3 ± 16.7	53.8 ± 17.6	60.1 ± 11.8*	0.002
LA çapı (cm)	4.1 ± 0.5	4.6 ± 3.1*	4.0 ± 0.4	0.048
İzleme (ay)	21.5 ± 10.5	21.8 ± 10.6	22.3 ± 9.8	AD

**Tablo 5. ≤ 75 yaş olan TAF hastalarının emboli açısından değerlendirilmesi**

	Emboli (+)	Toplam kanama
Aspirin (n=104)	3 (%2.9)	2 (%1.9)
Coumadine (n=114)	1 (%0.9)	9 (%7.9)
Kontrol (n=107)	11 (%10.3)	2(%1.9)
n=325	15 (%4.6)	13 (%4.0)

Antikoagülan grubunda emboli sıklığı anlamlı olarak az bulundu ( $p<0.002$ ).

Antikoagülan grubunda kanama riski aspirin ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.03$ ).

Yaş etkeni doğrudan ele alınmadan, 75 yaş kesim sınırı olarak ele alınarak çözümleme yukarıda adı geçen ölçütlerle yeniden gerçekleştirildi. (75 yaş kümesinde, coumadine kümesinin kontrole göre anlamlı olduğu ( $p=0.028$ ,  $OR=19.53$ ), aspirin kümesine göre ise anlamlı olmadığı ( $p=0.176$ ) gözlemlendi. Aspirin kümesi de kontrole göre anlamlı bulunmamasıyla birlikte ( $p=0.061$ ) bu sınır düzey aspirinin ara düzey etkisinin bir göstergesidir. Bivariate çözümleme

mede ise aspirin ve coumadine kümeleri kendi aralarında fark göstermeyerek (Fisher  $p=0.35$ ) kontrol kümesine göre anlamlı farklı bulundu (Fisher  $p=0.002$ ).

Aspirin grubunda 2 (%1.9) olgu (1 minör, 1 majör), coumadine grubunda 9 (%7.9) olgu (4 minör, 5 majör) ve kontrol grubunda 2 (%1.9) olgu (1 minör ve 1 majör) kanama geçirdi (Tablo-5). Kanama açısından tüm ölçütler katılarak yapılan değerlendirmede coumadine grubunda aspirin grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.03$ ,  $OR=5.45$ ), buna karşılık kontrol grubuna göre sınırda bir anlamlılık ( $p=0.05$ ) görüldü. Bivariate çözümlemeye de tedavi grupları açısından farklılık bulunmadı (Fisher  $p=0.034$ ).

325 olgudan 21'inin (%6.5) öldüğü saptandı. Gruplara göre dağılımı aspirin grubunda 9 (%8.7), coumadine grubunda 7 (%6.1) ve kontrol grubunda 5 (%4.7) olgu idi. Ölüm nedenleri olarak serebral emboli 3 (%0.9) (1 aspirin ve 2 kontrol grubu), kalp yetersiz-

Tablo 6. ≤ 75 yaş gruplarında ölüm sıklığının nedenlere göre dağılımı

	Emboli	KKY	Kanama	Diğer	Toplam
Aspirin (n=104)	1 (%1)	7 (%6.7)	1 (%1)	0	9 (%8.7)
Coumadine (n=114)	0	6 (%5.3)	0	1 (%0.9)	7 (%6.1)
Kontrol (n=107)	2 (%1.9)	2 (%1.9)	0	1 (%0.9)	5 (%4.7)
Toplam (n=325)	3 (%0.9)	15 (%4.6)	1 (%0.3)	2 (%0.6)	21 (%6.5)

Tablo 7. Çalışmaya alınan &gt; 75 yaş hastaların özellikleri (n=34)

	Aspirin (n=104)	Coumadine (n=120)	Kontrol (n=120)	p değeri
E/K (%)	67/33	50/50	38/62*	0.0002
Yaş	79.3 ± 3.4	77.0 ± 0.6	78.3 ± 2.2	AD
KAH (%)	66.7*	33.3	38.5	<0.00001
HT (%)	66.7	66.7	53.8	AD
DM (%)	6.7	16.7	0.0*	0.00005
KKY (%)	40.0	16.7*	46.2	0.00003
KOAH (%)	0.0*	50.0	30.8	<0.00001
G. inme (%)	6.7*	0.0*	0.0	0.0008
MVP (%)	6.7	0.0*	7.7	0.02
MAK (%)	20.0	0.0*	30.8	<0.00001
LVEF (%)	52.9 ± 15.2	59.2 ± 20.1	45.1 ± 16.4	AD
LA çapı (cm)	4.3 ± 1.0	4.0 ± 0.6	4.2 ± 0.2	AD
İzleme (ay)	19.2 ± 8.8	22.0 ± 10.4	21.2 ± 6.3	AD

liği 15 (%4.6) (7 aspirin, 6 coumadin ve 2 kontrol grubu), serebral kanama 1 (%0.3) (aspirin grubu) ve diğer nedenler 2 (%0.6) (1 coumadin ve 2 kontrol grubu) saptandı. (Tablo-6). Üç grup arasında ölüm açısından anlamlı fark saptanmadı.

>75 yaş grubunda 34 hasta (15 aspirin, 6 coumadine ve 13 kontrol) vardı. Bu olguların etiyolojik ve eko-kardiyografik özellikleri Tablo-7'de gösterilmiştir. Aspirin kullanan 15 hastanın 4'ünde (%26.7) ve kontrol grubunda 13 olgunun 1'inde (%7.7) tromboembolik olay gelişti. Coumadin kullanan 6 olgudan hiçbirinde embolik olay saptanmadı (Tablo-8). Bu kümede hiçbir ölçüt istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Bunda olgu sayısının azlığının etkisi olduğu düşünüldü. Bivariate çözümlemeye de benzer sonuca erişildi (Fisher p=0.29). Tedavi gruplarının hiçbirinde kanama gelişmedi.

75 yaşının üstündeki olgularda 4 ölüm (%11.8) oldu. Üç olgu (%20) aspirin (2 serebral emboli, 1 kalp yetersizliği) ve 1 olgu kontrol (kalp yetersizliği) gru-

Tablo 8. &gt; 75 yaş olan TAF hastalarının emboli açısından değerlendirilmesi

	Emboli (+)
Aspirin (n=15)	4 (%26.7)
Coumadine (n=6)	0 (%0)
Kontrol (n=13)	1 (%7.7)
n=34	5 (%14.7)

Antikoagülan grubunda emboli sıklığı az olmakla birlikte olgu sayısı az olduğundan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

bundan idi. Coumadin grubundan hiç ölüm olmadı. Üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Ölümün gruplara göre dağılımları Tablo-9'da gösterilmiştir.

Sonuç olarak coumadine grubunda emboli riski kontrol grubuna göre %94 azalmış olarak bulundu. Aspirin grubu ile kontrol grubu arasında tromboemboli riski yönünden istatistik olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte kontrol grubuna göre %46 emboli riskinde azalma tespit edildi. Majör kanama açısından üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı.



Tablo 9. &gt; 75 yaş gruplarında ölüm sıklığının nedenlere göre dağılımı

	Emboli	KKY	Kanama	Diğer	Toplam
Aspirin (n=15)	2 (%13.3)	1 (%6.7)	0	0	3 (%20)
Coumadine (n=6)	0	0	0	0	0
Kontrol (n=13)	0	1 (%0.9)	0	0	1 (%0.9)
Toplam (n=34)	2 (%5.9)	2 (%5.9)	0	0	4 (%11.8)

## TARTIŞMA

AF en sık görülen kardiyak aritmilerden biridir ve sistemik embolilere neden olması yönünden de çok önemlidir (14). HT, DM, yaş, geçirilmiş inme öyküsü, LA'un geniş olması ve LV disfonksiyonunun bulunması NVAF'da tromboemboli riskini arttıran faktörler olarak bildirilmiştir (13). AF'lu ve iskemik inme geçirmiş çok sayıda hasta ile yapılan prospektif büyük çalışmaların multivaryant analizlerinde HT, geçirilmiş geçici iskemik atak ya da inme ve LV sistolik disfonksiyonu bağımsız yüksek risk faktörleri olarak saptanmıştır (18-25). Bazı çalışmalarda ise AF'lu hastalarda KAH, DM, yaş ve cinsiyetin (kadın) iskemik inme riskini arttırdığı saptanmıştır (19,22,24,26). Hiç risk faktörü olmayan AF'lu kişilerde emboli sıklığı %1.6-2.5 iken, risk faktörü sayısına bağlı olarak %9.1-17.6'ya ulaşmaktadır (2,27). Önceden inme ya da TIA geçirmemiş AF'lu olgularda yıllık iskemik inme oranı yaklaşık %5 (değişik çalışmalarda %0.5-11) olarak bildirilmiştir (18,21-24,30-32).

Önceleri tromboembolik olayların paroksizmal AF (PAF)'da kronik AF'na göre daha az olduğu, çünkü PAF'lu olguların kronik AF'lu olgulara göre daha genç olduğu, AF'la birlikte kardiyovasküler hastalıkların daha az birlikte bulunduğu ve bu nedenle iskemik inme riskinin daha düşük olacağı görüşü hakimdi. Yapılan çalışmalarda AF'la ilişkili iskemik inme olgularının üçte birinde PAF saptanmıştır. Bazı çalışmalarda diğer risk faktörleri göz önünde bulundu-

rulduğunda paroksizmal ritmin iskemik inme üzerinde bağımsız etkisi gösterilememesine (25) karşın SPAF (15) ve BAATAF (16) çalışmalarında PAF'nun kronik AF kadar önemli olduğu gösterilmiştir.

Tromboembolik olaylar AF nedeniyle sol atriyumda gelişen trombüslerden kaynaklanmaktadır. Sol atriyumun genişlemesi kanın atriyum içinde göllenmesi ve eritrositlerin rulo oluşturmaya, böylece spontan eko kontrastın ve trombüsün gelişimine neden olmaktadır (33,34). Yapılan çalışmalarda artmış LA çapı ile AF'da iskemik inme riski arasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (21,23,25). AF'lu hastaların %5-10'unda saptanan ciddi mitral kaçığının, artmış sol atriyum çapı ile ilişkili olmakla birlikte iskemik inme ve atriyal tromboembolik olaylarda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (35,36). Transözefagiyal ekokardiyografi çalışmaları ile iskemik inme öyküsü olan NVAF'lu hastalarda sol atriyumda spontan eko kontrast ve trombüsün anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (21,37,38).

**Coumadin grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması:** Tromboemboliyi önlemeye yönelik olarak yapılmış, çok merkezli, büyük klinik çalışmalarda antikoagülan tedavinin üstünlüğü gösterilmiştir (15,16,32,39-41). Çalışmamızda coumadin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az tromboembolik olay gelişti ( $p<0.008$ ) ve %94.1 risk azalması saptandı. TAF çalışmasının diğer çalışmalarla coumadine açısından karşılaştırılması Tablo-10'da

Tablo 10. Diğer çalışmaların ve TAF çalışmasının antikoagülan ve kontrol gruplarının emboli açısından karşılaştırmaları

	Olgu (n)	Yaş (yıl)	Gruplar	İzleme (yıl)	Emboli riskinde azalma
AFASAK	1007	75	C, A, K	1.2	%71
BAATAF	420	68	C, A, K	2.2	%86
CAPA	383	67	C, K	1.3	%37
SPINAF	571	67	C, K	1.8	%79
SPAF I	1330	66	C, A, K	1.3	%67
TAF	359	65	C, A, K	1.8	%94

gösterilmiştir. Warfarin ile AFASAK<sup>(39)</sup> da %71, SPAF I'de<sup>(15)</sup> %67, CAFA'da<sup>(41)</sup> %37, SPINAF'da<sup>(40)</sup> %79, BAATAF<sup>(16)</sup> da %86 risk azalması bildirilmiştir (sırasıyla INR=2.8-4.2, INR=2.0-4.5, INR=2.0-3.0, INR=1.4-2.8 ve INR=1.5-2.7). TAF çalışmasında eski inme öyküsü bulunan olgu sayısı diğer iki gruba göre fazla olmasına rağmen emboli sıklığı anlamlı olarak daha düşük bulundu. EAFT'da<sup>(32)</sup> geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda antikoagülan (INR=2.5-4) ile %69 risk azalması saptanmıştır.

**Aspirin grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması:** Çalışmamızda, aspirin (300 mg/gün) grubunda %46 risk azalması saptanmasına rağmen, istatistik olarak kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmadı. Diğer çalışmalarda da TAF çalışmasına benzer sonuçlar bildirilmiştir (Tablo-11). AFA-SAK'da<sup>(39)</sup> düşük doz aspirin ile (75 mg/gün) %16, EAFT'da<sup>(32)</sup> 300 mg/gün aspirin ile %16 risk azalması olmasına rağmen, kontrol grupları ile aralarında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır. BAATAF'da<sup>(16)</sup> kontrol grubundaki hastalara isteğe bağlı olarak aspirin (olguların %46'sı) verilmiş ancak aspirinin olumlu etkisi gösterilememiştir. SPAF I'de<sup>(15)</sup> aspirin (325 mg/gün aspirin) grubunda kontrol grubuna göre %42 risk azalması sağlandığı saptanmıştır. SPAF II'de<sup>(42)</sup> aspirinin yararlı etkisi 75 yaşının altında olanlarda görülmüş, 75 yaşının üzerindekielerde kontrol grubundan farklı bulunmamıştır.

Yukarıda açıklanan çok merkezli, büyük klinik çalışmalarda görüldüğü gibi, aspirinin etkinliği daha azdır ve kontrol grubuna göre iskemik inme riskini ortalama yıllık %25 (p=AD) azalttığı bildirilmiştir<sup>(43)</sup>. AFASAK<sup>(39)</sup> ve SPAF II<sup>(42)</sup> çalışmalarında aspirinin sekonder korumada iskemik inme riskini %21 (p=0.03) ve inme, miyokard infarktüsü ve vasküler kökenli ölümleri %19 (p=0.04) azalttığı<sup>(18,44,45)</sup>, fakat düşük doz aspirinin bile kontrole göre

re majör kanama riskini yaklaşık iki kat arttırdığı (yaşlı hastalarda yıllık yaklaşık %0.5 kadar) gösterilmiştir<sup>(46)</sup>.

TAF çalışmasında tromboemboli riskini arttıran faktörlerden HT, DM, KOAH, MVP, MAK ve izlenme süreleri açısından tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda LVEF, kontrol grubunda istatistiksel olarak yüksek olmakla birlikte diğer gruplarında sol ventrikül fonksiyonları iyi kabul edilebilecek düzeydedir. KAH'nın aspirin grubunda yüksek olması olumsuz bir etken olmakla birlikte kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da %46 emboli riskinde azalma saptanmıştır. Geçirilmiş inme öyküsünün yüksek bulunması coumadine grubu için olumsuz bir etken olmasına rağmen kontrol grubuna göre %94 emboli riskinde azalma olmuştur.

#### Grupların kanama açısından değerlendirilmesi:

Antikoagülan tedavi tromboembolik komplikasyonları önlemede üstün bulunmakla birlikte kanama riskini de beraberinde getirmektedir. Çalışmamızda coumadine grubunda diğer gruplara göre kanama biraz daha fazla olmakla beraber (%4.2) istatistik olarak aspirin (%0.8) ve kontrol (%0.8) gruplarına göre anlamlı fark bulunmadı. TAF çalışması ile diğer çalışmaların kanama açısından karşılaştırılması Tablo-12'de gösterilmiştir. AFASAK'da<sup>(39)</sup> warfarin grubunda biri serebral 5 majör ve 21 minör kanama (%6), aspirin grubunda 2 minör kanama (%1) gelişmiştir. Kontrol grubunda ise hiç kanama olmamıştır. BAATAF'da<sup>(16)</sup> warfarin grubunda biri serebral 2 majör ve 38 minör kanama (%9.5), aspirin grubunda 1 majör ve 20 minör kanama (%5) ve kontrol grubunda 1 minör kanama (%0.2) görülmüştür. CAFA'da<sup>(41)</sup> majör kanama warfarinle yıllık %2.5, kontrol grubunda %0.5 olarak bulunmuştur. İstatistik olarak iki grup arasında kanama açısından fark saptanmamıştır. SPINAF'da<sup>(40)</sup> warfarin grubunda yıllık %1.3, kontrol grubunda %0.9 majör kanama bil-

Tablo 11. Diğer çalışmaların ve TAF çalışmasının aspirin ve kontrol gruplarının emboli açısından karşılaştırmaları

	Olgu (n)	Yaş (yıl)	Gruplar	İzleme (yıl)	Emboli riskinde azalma
AFASAK	1007	75	C, A, K	1.2	AD
BAATAF	420	68	C, A, K	2.2	AD
SPAF I	1330	66	C, A, K	1.3	AD (%42)
TAF	359	65	C, A, K	1.8	AD (%48)



dirilmiştir. SPAF I'da (15) warfarin grubunda kanama (%1.5) bulunmasına karşın kontrol grubunda kanamaya daha fazla rastlanmıştır (%1.6).

Beş büyük klinik çalışmada antikoagülan tedavi alan (INR : 1.4-4.5) yaşlı hastalarda (>75 yaş) ciddi kanama insidensi yıllık %0.3-2 olarak saptanmıştır (18,42). Warfarin kullanımı ile artan majör kanama riski, hastanın yaşı, kullanılan warfarin miktarı ve INR düzeyindeki dalgalanmalarla ilişki bulunmuştur (47-49). Randomize çalışmalarda hedef alınan INR düzeyi olan 2.7-4.8, yaşlı hastalarda kontrol grubuna göre %10'luk intrakranial kanama riski artışına neden olmuştur (50-53). Genç (<65 yaş) olgularda INR'nin 4'ü aşmadığı şartlarda serebral kanama riskinde önemli bir artış olmadığı gösterilmiştir (48). Çalışmamızda INR ortalama 2.0 düzeyinde (1.8-2.5) tutulduğundan gereç genç gerekse yaşlı hastalarda coumadine bağlı serebral kanama gelişmemiştir.

AF'lu hastalarda tromboembolik olayları önlemek ve kanama riskini minimal düzeye indirmek için optimal warfarin dozu, olguların yaşına ve taşıdıkları risk faktörlerine göre saptanmalıdır. SPINAF (40) ve BAATAF (16) çalışmalarında hedef INR=1.4-2.8 düzeyinde olduğunda büyük etkinlik sağlandığı bildirilmiştir. SPAF III'ün (54) sekonder analizlerinde, INR düzeyinin (1.6 olmasının iskemik inme için yeterli bir korunma sağladığı bildirilmiştir (25). INR 2

civarında olduğunda ise maksimal düzeyde etkili olduğu saptanmıştır (55). EAFT'nin sekonder analizi sonucunda, TIA veya minör inme öyküsü olan hastaların iskemik inme ya da majör embolik olaylara karşı sekonder korunmasında daha yoğun bir antikoagülan tedavi (INR=2.0-3.9) önerilmektedir (56).

**75 yaş sınır alınarak yapılan alt grup değerlendirme:** SPAF II'de (42) olgular 75 yaş sınır alınarak iki alt grupta değerlendirilmişler ve  $\leq 75$  yaş olgularda yıllık emboli sıklığını coumadin grubunda %1.3, aspirin grubunda %1.9 olarak bildirmişlerdir. TAF çalışmasında hasta yılı başına aspirin grubunda %1.6, coumadin grubunda %0.5, kontrol grubunda %5.6 oranında tromboembolik olay saptandı ve coumadin grubunda embolik olaylar anlamlı daha olarak azdı (Tablo-13).

SPAF II'de (42) >75 yaş olgularda yıllık aspirin grubunda %4.8, coumadin grubunda %3.6 tromboembolik olay bildirildi. Coumadinin aspirine göre %1.2'lik risk azalması sağladığı saptandı. Çalışmamızda bu yaş grubunda yalnızca 34 olgu mevcuttu. Hasta yılı başına aspirin grubunda %4.6, coumadin grubunda %0 ve kontrol grubunda %4.2 oranında tromboembolik olay gelişti (Tablo-13). Hasta sayısı az olduğundan istatistik değerlendirme yapılmamasına rağmen coumadin grubunda hiç embolik olay gelişmemesi dikkat çekici bulundu.

Tablo 12. Diğer çalışmaların ve TAF çalışmasının antikoagülan, aspirin ve kontrol gruplarının kanama açısından karşılaştırmaları

	Olgu (n)	Yaş (yıl)	Gruplar	İzleme (yıl)	Kanama
AFASAK	1007	75	C, A, K	1.2	%3, %2, %0
BAATAF	420	68	C, A, K	2.2	%9.5, %5, %0.2
CAFA	383	67	C, K	1.3	%2.5, %0.5
SPINAF	571	67	C, K	1.8	%1.2, %0.7
SPAF I	1330	66	C, A, K	1.3	%1.5, %1.4, %1.6
TAF	359	65	C, A, K	1.8	%4.2, %0.8, %0.8

Tablo 13.  $\leq 75$  ve  $> 75$  yaş gruplarında TAF çalışması ile SPAF II çalışmasının hasta yılı başına emboli açısından karşılaştırılması

	Olgu (n)	Gruplar	İzleme (yıl)	Emboli	Kanama
$\leq 75$ yaş	1007	75	C, A, K	1.2	%3, %2, %0
SPAF II	715	A, C	2.3	%1.9, %1.3	%0.9, %1.7
TAF	325	A, C, K	1.9	%1.6, %0.5, %5.6	%0.6, %2.4, %0.5
> 75 yaş				11 (%10.3)	11 (%10.3)
SPAF II	385	A, C	2.3	%4.8, %3.6	%1.6, %4.2
TAF	34	A, C, K	1.9	%4.6, %0, %4.2	%0, %0, %0

SPAF II'de (42) >75 yaş olgularda majör kanama oranı aspirin grubunda %0.9, coumadin grubunda %1.7 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda majör kanama aspirin grubunda %0.6, coumadin grubunda %2.4 ve kontrol grubunda %0.5 oranında görüldü. Coumadin grubunda kanama anlamlı olarak daha fazla idi. (Tablo-13).

75 yaşının üstündeki olgularda bizim çalışmamızda hiç majör kanama olmadı. SPAF II'de (42) ise aspirin grubunda %1.6, coumadin grubunda ise %4.2 olarak bildirilmiştir (Tablo-13).

75 yaşının üzerindeki AF'lu hastaların tromboembolik olaylara karşı korunmasında optimal warfarin düzeyi henüz belirlenmiş değildir. Yaşlı olgularda INR=2.0-3.0 olarak hedeflendiğinde intrakraniyal kanama riski düşük olarak (yıllık %0.3) bildirilmiştir (57). SPAFII'de (42) >75 yaş olgularda INR düzeyinin 2.6 civarında tutulmasının iskemik inme riskini azalttığı ve ve bu şartlar altında serebral kanama sıklığının yıllık %1.8 olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak AF'lu hastalarda tromboemboli riskini azaltmada tercih edilmesi gereken ilaç coumadindir. Ancak ülkemiz koşullarında her hastaya uygun aralıklarla protrombin zamanı takibi yapılamamakta veya laboratuvarlar arasında ölçüm farklılıkları bulunmaktadır. Bu nedenle izlenmesi sorun yaratan veya antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu olgularda, istatistiksel anlamlı farklılık bulunmasa da, kontrol grubuna göre emboli riskini %46 azalttığı göz önüne alınarak aspirin (300 mg/ gün) olarak verilmesi en uygun tedavi yöntemi olacaktır.

#### TAF Çalışmasına Katılan Merkezler :

Koordinatör: Prof. Dr. Muzaffer Öztürk (İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü)

Çalışmaya katılan merkezler, katıldıkları olgu sayısına göre yazılmıştır.

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü : Uz. Dr. Zerrin Yiğit, Doç. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. Deniz Güzelsoy, Prof. Dr. Muzaffer Öztürk ; Dokuz Eylül Üniversitesi : Uz. Dr. Cem Nazlı, Prof. Dr. Sema Güneri ; Siyami Ersek Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Hastanesi : Uz. Dr. Haldun Akgöz, Uz. Dr. Tezer Ulusoy ; İzmir Atatürk Devlet Hastanesi : Dr. Özgür Aslan, Uz. Dr. Nurseli Postacı ; Gazi Üniver-

sitesi : Y. Doç. Dr. Rıdvan Yalçın, Prof. Dr. Halis Dörtlemez ; Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi : Uz. Dr. Hakan Tıkız, Uz. Dr. Kemal Tezcan ; Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi : Uz. Dr. Sedat Köse, Prof. Dr. Ersoy Işık ; Ankara Üniversitesi : Prof. Dr. Remzi Karaoğuz ( İbni - Sina Hast.)

İstatistik Değerlendirme : Prof. Dr. Mustafa Şenocak (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı)

#### KAYNAKLAR

1. **Pai RG, Tarres R:** Current Problems in Cardiology. Atrial fibrillation. New management strategies. 1993;18:233-300
2. **Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA et al:** Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994;74:236-41
3. **Sherman DG, Hart RG, Easton JD:** The secondary prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. Arch Neurol 1986;43:68-70
4. **Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE et al:** Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke : the Framingham Study. Neurology 1978;28:973-7
5. **Harrison MJ, Marshall J:** Atrial fibrillation, TIAs and completed strokes. Stroke 1984;15:441-2
6. **Bogousslavsky J, Hachinski VC, Boughner DR et al:** Cardiac and arterial lesions in carotid transient ischemic attacks. Arch Neurol 1986;43:229-33
7. **Koudstaal PJ, van Gijn J, Klootwijk AP et al:** Holter monitoring in patients with transient and focal ischemic attacks of the brain. Stroke 1986;17:192-5
8. **Boysen G, Nyboe J, Appleyard M et al:** Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. Stroke 1988;19:1345-53
9. **Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB:** Atrial fibrillation : A major contributor to stroke in the elderly. Arch Intern Med 1987;147:1561-4
10. **Orsinelli DA:** Current recommendations for the anticoagulation of patients with atrial fibrillation. Prog Cardiovasc Dis 1996;1:1-20
11. **Hinton RC, Kistler P, Fallon JR et al:** Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism. Am J Cardiol 1977;40:509-13
12. **Kannel WB, Abbott RD, Savage DD et al:** Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The Framingham Study. N Engl J Med 1982;306:1108-22
13. **Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators:** Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. Ann Intern Med 1992;116:1-5



14. **Morley J, Marinchak R, Rials SJ et al:** Atrial fibrillation, anticoagulation, and stroke. *Am J Cardiol* 1996;77:38A-44A
15. **Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study Group Investigators:** Stroke prevention in atrial fibrillation study (SPAF) : final results. *Circulation* 1991;84:527-39
16. **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 Engl J Med* 1990;323:1505-11
17. **İncesoy N, Fıratlı İ, Türkoğlu C ve ark:** Türkiye'de atriyal fibrilasyonlu olgularda tromboemboliyi önlemede oral antikoagulan kullanımı. XII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi (özet) 1996
18. **Atrial Fibrillation Investigators:** Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation : Analysis of pooled data from five randomized clinical trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1949-57
19. **Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators:** Prospective identification of patients with nonvalvular atrial fibrillation at low-risk of stroke during treatment with aspirin. *JAMA* 1998;279:1273-77
20. **Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Committee on Echocardiography:** Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with atrial fibrillation. *Ann Int Med* 1998;128:639-47
21. **Atrial Fibrillation Investigators:** Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation : A prospective study of 1066 patients from three clinical trials. *Arch Int Med* 1998;158:1316-20
22. **Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators:** Predictors of thrombo-embolism in atrial fibrillation I: Clinical features in patients at risk. *Ann Int Med* 1992;116:15
23. **Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators:** Predictors of thrombo-embolism in atrial fibrillation II : Echocardiographic features in patients at risk. *Ann Int Med* 1991;1:6-12
24. **Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators:** Risk factors for thrombo-embolism during aspirin therapy in atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1995;5:147-57
25. **Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA et al:** An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540-6
26. **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
27. **Morley J, Marinchak R, Rials SJ et al:** Atrial fibrillation, anticoagulation, and stroke. *Am J Cardiol* 1996;77:38A-44A
28. **Fotherby MD, Robinson TG, Ward-Close S et al:** Risk factors in young and elderly stroke patients. (abstract) *Cerebrovasc Dis* 1997;7(suppl 4):41
29. **Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB:** Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : The Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8
30. **Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL et al:** Short-term predictors of incident stroke in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1479-86
31. **Lévy S, Breithardt G, Campbell RWF et al:** Atrial fibrillation : current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998;19:1294-320
32. **European Atrial Fibrillation Trial Study Group:** Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62
33. **Mikell FL, Asinger RW, Elspurger J et al:** Regional stasis of blood in the dysfunctional left ventricle : echocardiographic detection and differentiation from early thrombus. *Circulation* 1982;66:755-63
34. **Mahony C, Evans JM, Spain C:** Spontaneous echo contrast and circulating platelet aggregates. *Circulation* 1989;80(suppl 2):II-i. (Abstract)
35. **Blackshear JL, Pearce LA, Asinger RW et al:** Mitral regurgitation associated with reduced thromboembolic events in high risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;73:840-3
36. **Özkan M, Kaymaz C, Kıрма C et al:** Predictors of left atrial thrombus and spontaneous echo contrast in rheumatic valve disease before and after mitral valve replacement. *Am J Cardiol* 1998;82:1066-70
37. **Stollberger C, Chnupa P, Kronik G et al:** Transesophageal echocardiography to assess embolic risk in patients with atrial fibrillation. *Ann Int Med* 1998;128:630-8
38. **Yiğit Z, Küçüköğlü S, Mutlu H ve ark:** Nonvalvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda sol atriyal spontan eko kontrastın önemi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1998;26:354-7
39. **Petersen P, Boysen G, Godfredsen J et al:** Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation : Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-8
40. **Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE et al.** for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators.: The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation investigators : warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406-12
41. **Connolly SJ, Laupacis A, Gent M et al** for the CAFA Study coinvestigators. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55
42. **The 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;343:687-91
43. **Atrial Fibrillation Investigators:** The efficacy of aspirin in patients with atrial fibrillation : Analysis of pooled

data from three randomized trials. Arch Int Med 1997;157:1237-40

**44. Diener HC, Forbes C, Rie Kkinin PJ et al:** European Stroke Prevention Study II. Efficacy and safety data. J Neurol Sci 1997;151:13-7

**45. Diener HC, Lowenthal A:** Antiplatelet therapy to prevent stroke : risk of brain hemorrhage and efficiency in atrial fibrillation. J Neurol Sci 1997;153:113

**46. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al:** Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Randomized Trial. Lancet 1998;351:1755-62

**47. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.** Bleeding during antithrombotic therapy for atrial fibrillation. Arch Int Med 1996;156:411-6

**48. Hylek EM, Singer DE:** Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. Ann Intern Med 1994;120:897-902

**49. Finn SD, Callahan CM, Martin DC et al:** The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. Ann Int Med 1996;124:970-9

**50. Smith P, Arneson H, Home I:** The effect of warfarin on mortality and re-infarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1990;323:147-52

**51. Anticoagulants in the Secondary Prevention of**

**Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group:** Effect of long-term anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. Lancet : 1994;1:499-503

**52. Sixty Plus Reinfarction Study Research Group:** Risks of long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction : second report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. Lancet 1982;1:64-8

**53. Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group:** A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. Ann Neurol 1997;42:857-86

**54. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.** Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation : Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. Lancet 1996;348:633-48

**55. Hart RG:** Intensity of anticoagulation to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. Ann Int Med 1998;128:408

**56. European Atrial Fibrillation Trial Study Group:** Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. N Engl J Med 1995;333:5-10

**57. Connolly S:** Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. Lancet 1994;343: 1509. (letter)