



Türkiye’de İnme Hastalarında Atrial Fibrilasyonun Yönetimi: NöroTek Çalışması Gerçek Hayat Verileri

Atrial Fibrillation Management in Acute Stroke Patients in Türkiye: Real-life Data from the NöroTek Study

İb Mehmet Akif Topçuoğlu¹, İb Ethem Murat Arsava¹, İb Atilla Özcan Özdemir², İb Özlem Aykaç², İb Mustafa Çetiner³,
İb Elif Sarıönder Gencer⁴, İb Aygül Güneş⁵, İb Yakup Krespi⁶, İb Erdem Yaka⁷, İb Levent Öcek⁸, İb Zeynep Tanrıverdi⁹,
İb Ülgen Yalaz Tekan⁹, İb Ayça Özkul¹⁰, İb Esra Özkan¹¹, İb Hadiye Şirin¹², İb Ayşe Güler¹², İb Oğuzhan Kurşun¹³,
İb Refik Kunt¹⁴, İb Utku Cenikli¹⁵, İb Bilgehan Acar¹⁶, İb Yüksel Kablan¹⁷, İb Ayşe Yılmaz¹⁸, İb Canan Togay Işıkey¹⁹,
İb Eda Aslanbaba¹⁹, İb Mine Sorgun¹⁹, İb Hesna Bektaş¹³, İb Murat Çabalar²⁰, İb Vildan Yayla²⁰, İb Hacı Ali Erdoğan²⁰,
İb Mustafa Gökçe²¹, İb Songül Bavli²¹, İb Nedim Ongun²², İb Ahmet Onur Keskin²³, İb Özlem Akdoğan²⁴,
İb Ufuk Emre²⁴, İb Özlem Kayım Yıldız²⁵, İb Aslı Bolayır²⁵, İb Çetin Kürşad Akpınar²⁶, İb Hasan Hüseyin Karadeli²⁷,
İb Tuğba Özel²⁸, İb Ali Ünal²⁸, İb Babür Dora²⁸, İb Zülfikar Arlıer²⁹, İb Alper Eren³⁰, İb Aysel Milanoğlu³¹,
İb Bijen Nazliel³², İb Hale Batur Çağlayan³², İb Bülent Güven³³, İb Mücahid Erdoğan³⁴, İb Zeynep Özdemir Acar³⁴,
İb Mustafa Bakar³⁵, İb Semih Giray³⁶, İb Songül Şenadım³⁷, İb Talip Asil³⁸, İb Turgay Demir³⁹, İb Yaprak Özüm Ünsal⁴⁰,
İb Neslihan Eşkut⁴⁰, İb Yıldız Aslan⁴¹, İb Demet Funda Baş⁴¹, İb Ufuk Şener⁴¹, İb Bahar Değirmenci⁴², İb Ufuk Aluçlu⁴²,
İb Birgül Baştan⁴³, İb Zeynep Acar⁴³, İb Buket Niflioglu⁴⁴, İb Duran Yazıcı⁴⁵, İb Emrah Aytaç⁴⁶, İb Fatma Birsan İnce⁴⁷,
İb Halil Ay⁴⁸, İb Halil Önder⁴⁹, İb Hasan Hüseyin Kozak⁵⁰, İb İrem İlgezdi⁵¹, İb Adnan Burak Bilgiç⁵¹, İb Şenol Akyol⁵¹,
İb İ. Levent Güngör⁵², İb Murat Mert Atmaca⁵³, İb Mustafa Şen⁵⁴, İb Recep Yevgi⁵⁵, İb Sinem Yazıcı Akkaş⁵⁶,
İb Tahir Yoldaş⁵⁷, İb H. Tuğrul Atasoy⁵⁸, İb Bilge Piri Çınar⁵⁸, İb Arda Yılmaz⁵⁹, İb Hamit Genç⁵⁹, İb Ayşın Kısabay⁶⁰,
İb Faik İlik⁶¹, İb Hayri Demirbaş⁶², İb İpek Midi⁶³, İb Pınar Bekdik Şirinocak⁶⁴, İb Taşkın Duman⁶⁵, İb Tülin Demir⁶⁶,
İb Ufuk Can⁶⁷, İb Vedat Ali Yürekli⁶⁸, İb Zehra Bozdoğan⁶⁹, İb Zekeriya Alioğlu⁷⁰, İb Dilaver Kaya⁷¹, İb Nazire Afşar⁷¹,
İb Erdem Gürkaş⁷², İb Eren Toplutaş⁷³, İb Eylem Değirmenci⁷⁴, İb Gülseren Büyükkşerbetçi⁷⁵, İb İsa Aydın⁷⁶,
İb M. Tuncay Epçeliden⁷⁷, İb Nilda Turgut⁷⁸, İb Nilüfer Kale⁷⁹, İb Eda Çoban⁷⁹, İb Nilüfer Yeşilot⁸⁰, İb Esme Ekizoğlu⁸⁰,
İb Özgü Kizek⁸⁰, İb Özlem Bilgili⁸¹, İb Recep Baydemir⁸², İb Merve Akçakoyunlu⁸², İb Zahide Yılmaz⁸³,
İb Şerefur Öztürk⁸⁴

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnme Ünitesi, Bursa, Türkiye

⁶İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi; VM Florya Medical Park Hastanesi; Kapsamlı İnme Merkezi; İstanbul ve İstinye Üniversitesi;
Bahçeşehir Liv Hospital; Pendik Medical Park Hastanesi; Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁸Uşak Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Uşak, Türkiye

⁹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

¹⁰Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

¹¹Tokat Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Tokat, Türkiye

¹²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 305 18 06 E-posta: mat@hacettepe.edu.tr ORCID: orcid.org/0000-0002-7267-1431

Geliş Tarihi/Received: 12.09.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.09.2023



©Copyright 2023, Türk Nöroloji Derneği / Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmaktadır.
Creative Commons Atıf-Ticari-Türetilmez 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-ND 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

- ¹³Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
- ¹⁴Aydın Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Aydın, Türkiye
- ¹⁵Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye
- ¹⁶Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye
- ¹⁷İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
- ¹⁸Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 2. Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
- ¹⁹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- ²⁰Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
- ²¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
- ²²Burdur Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Burdur, Türkiye
- ²³Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye
- ²⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
- ²⁵Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye
- ²⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Samsun, Türkiye
- ²⁷İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- ²⁸Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
- ²⁹Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
- ³⁰Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Erzurum, Türkiye
- ³¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye
- ³²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- ³³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
- ³⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye
- ³⁵Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
- ³⁶Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye
- ³⁷Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 1. Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
- ³⁸Memorial Hizmet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
- ³⁹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
- ⁴⁰Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye
- ⁴¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye
- ⁴²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye
- ⁴³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
- ⁴⁴Muş Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Muş, Türkiye
- ⁴⁵Ordu Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ordu, Türkiye
- ⁴⁶Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye
- ⁴⁷İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- ⁴⁸Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
- ⁴⁹Yozgat Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Yozgat, Türkiye
- ⁵⁰Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
- ⁵¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye
- ⁵²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
- ⁵³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
- ⁵⁴Yalova Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Yalova, Türkiye
- ⁵⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Erzurum, Türkiye
- ⁵⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
- ⁵⁷Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
- ⁵⁸Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

- ⁵⁹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
- ⁶⁰Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
- ⁶¹Konya Medica Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Konya, Türkiye
- ⁶²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye
- ⁶³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- ⁶⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye
- ⁶⁵Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye
- ⁶⁶Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye
- ⁶⁷Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- ⁶⁸Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye
- ⁶⁹Kars Harakani Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kars, Türkiye
- ⁷⁰Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye
- ⁷¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Altunizade Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- ⁷²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
- ⁷³İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- ⁷⁴Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye
- ⁷⁵Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
- ⁷⁶Balıklığöl Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye
- ⁷⁷Kemer Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya, Türkiye
- ⁷⁸Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
- ⁷⁹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
- ⁸⁰İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- ⁸¹Edirne Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Edirne, Türkiye
- ⁸²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
- ⁸³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Nöroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye
- ⁸⁴Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Amaç: Atrial fibrilasyon (AF) iskemik inmenin doğrudan önlenilebilir en sık nedendir. Ülkemizde AF nedenli inme spektrumuna dair nöroloji kaynaklı geniş ölçekte bir veri bulunmamaktadır. NöroTek-Türkiye (TR) kapsamında akut inme algoritmalarının oluşturulmasına katkı yapması beklenen AF tespit edilen akut inme hastalarına dair hastane verisi toplanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 10 Mayıs 2018 Dünya İnme Farkındalık Günü'nde 30 sağlık bölgesine yer alan 87 nöroloji biriminde yatmakta olan 1.790 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada yer alan toplam 929 hasta [859 akut iskemik inme, 70 geçici iskemik atak (GİA)] bu analize dahil edilmiştir.

Bulgular: İskemik inme/GİA sebebiyle ile interne edilmiş hastalarda AF oranı %29,8 olup bunların %65'i bilinmekte olan, %5'i paroksizmal ve %30'u yeni tanıdır. AF tanısı ile gelen hastalarda "etkin" tedavi [internasyonal normalizasyon oranı $\geq 2,0$ varfarin veya rehber dozunda non-vitamin K antagonist oral antikoagülan (NOAK)] alanların oranı %25,3 olup, %42,5 olguda ya hiç ilaç kullanılmamakta ya da sadece antiplatelet kullanılmaktaydı. Düşük doz kullanım oranı 42 NOAK alırken inme geçirmiş olguda %50 idi. Taburcu edilirken antikoagülan %94,6 (düşük molekül ağırlıklı veya non-fraksiyone heparin %28,1; varfarin %32,5 ve NOAK %31) hastaya reçete edilmişti. NOAK ile taburcu edilen olguların %22'sinde doz düşük kategoride olup gelişte NOAK almakta olan olguların yarısı aynı ilaçla taburcu edilmiştir.

Sonuç: NöroTek^{TR} ülkemizde AF'nin akut inmedeki sıklığı yanı sıra sekonder profilaksi perspektifinde yönetiminin geliştirilebilecek yönlerini ortaya koydu. Türkiye'de hastanede yatan akut inme olgularının yaklaşık üçte birinde AF saptanmıştır. AF'si bilinen akut inme olgularının dörtte üçünde etkin antikoagülan tedavi kullanılmamaktaydı. AF'de inme sekonder profilaksisi kapsamında heparin, varfarin ve NOAK planlaması benzer sıklıkta (üçte bir) olup reçete edilen NOAK dozu dörtte bir olguda subterapötiktir. AF'ye bağlı inmenin önlenilebilmesi non-medikal ve medikal eğitim gerekli görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut inme, geçici iskemik atak, antikoagülan, nöks, terapötik doz, Holter monitörizasyon

Abstract

Objective: Atrial fibrillation (AF) is the most common directly preventable cause of ischemic stroke. There is no dependable neurology-based data on the spectrum of stroke caused by AF in Türkiye. Within the scope of NöroTek-Türkiye (TR), hospital-based data on acute stroke patients with AF were collected to contribute to the creation of acute-stroke algorithms.

Materials and Methods: On May 10, 2018 (World Stroke Awareness Day), 1,790 patients hospitalized at 87 neurology units in 30 health regions were prospectively evaluated. A total of 929 patients [859 acute ischemic stroke, 70 transient ischemic attack (TIA)] from this study were included in this analysis.

Results: The rate of AF in patients hospitalized for ischemic stroke/TIA was 29.8%, of which 65% were known before stroke, 5% were paroxysmal, and 30% were diagnosed after hospital admission. The proportion of patients with AF who received “effective” treatment [international normalization ratio ≥ 2.0 warfarin or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) at a guideline dose] was 25.3%, and, either no medication or only antiplatelet was used in 42.5% of the cases. The low dose rate was 50% in 42 patients who had a stroke while taking NOACs. Anticoagulant was prescribed to the patient at discharge at a rate of 94.6%; low molecular weight or unfractionated heparin was prescribed in 28.1%, warfarin in 32.5%, and NOACs in 31%. The dose was in the low category in 22% of the cases discharged with NOACs, and half of the cases, who received NOACs at admission, were discharged with the same drug.

Conclusion: NöroTek^{TR} revealed the high but expected frequency of AF in acute stroke in Türkiye, as well as the aspects that could be improved in the management of secondary prophylaxis. AF is found in approximately one-third of hospitalized acute stroke cases in Türkiye. Effective anticoagulant therapy was not used in three-quarters of acute stroke cases with known AF. In AF, heparin, warfarin, and NOACs are planned at a similar frequency (one-third) within the scope of stroke secondary prophylaxis, and the prescribed NOAC dose is subtherapeutic in a quarter of the cases. Non-medical and medical education appears necessary to prevent stroke caused by AF.

Keywords: Acute stroke, transient ischemic attack, anticoagulant, relapse, therapeutic dose, Holter monitoring

Giriş

Atrial fibrilasyon (AF) iskemik inmenin doğrudan önlenabilir nitelikteki en sık nedenleri arasındadır (1). Ülkemizde AF’de inmenin önlenmesi için yapılan medikal uygulamalara dair nöroloji kaynaklı geniş ölçekte bir veri bulunmamaktadır. Hastane tabanlı olgu serilerinde AF’nin akut iskemik inme (Aİİ) hastalarındaki sıklığının %20 seviyesinde olduğu bildirilmiştir (2,3). Prospektif olgu kontrol çalışmalarında Aİİ’de AF sıklığı değişkendir. Sıklık üç hastaneden 787 olgunun dahil edildiği Ankara ACROSS’da %24 (4); 11 hastaneden 1.136 olgunun dahil edildiği E-KİP’te %12,4 (5) ve 40 merkezden 3.100 olgunun analiz edildiği Türk-MST’de %18,8 (6) olarak tespit edilmişti. Seksen yedi merkezden tek günde toplanan NöroTek-Türkiye verisinde 929 iskemik inme veya geçici iskemik atak (GİA) olgusunda AF sıklığı ise %29,8 olarak verilmişti (7). Bu analizde NöroTek çalışması kapsamında AF’de inmeden ilaçla korunmadaki stratejiler araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

10 Mayıs 2018 Dünya İnme Farkındalık Günü’nde Türkiye’deki 30 sağlık hizmeti bölgesini temsil eden 87 merkezde yatmakta olan 1.790 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan Aİİ (n = 859) ve GİA (n = 70) tanısı almış 929’u bu araştırma kapsamında analiz edilmiştir. NöroTek çalışmasının yöntem ve planları burada kısaca özetlenmekle birlikte detayları ayrıca yayınlanmıştır (7,8). Bir nokta prevalans çalışması olan NöroTek Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu (tarih: 27/3/2018, no: 18/331) tarafından “konsorsiyum için klinik çalışma” olarak onaylanmıştır. Veri paylaşımına dair hastalardan alınan onam formları, katılan merkezlerin yöneticilerinden alınan izinler ile doldurulan veri formları katılan merkezlerde saklanmıştır.

NöroTek çalışmasında ilk gün için toplanan veriler kısaca demografik özellikler, vasküler risk faktörleri, önceki yatış(lar), semptomlar, hastane içi ve görüntüleme zamansal metrikleri, uygulanan intravenöz doku plazminojen aktivatörü ve/veya mekanik trombektomi gibi akut inme tedavilerinin detaylı

metrik ve sonuçları ile ilgilidir. Taburcu oluş esnasında toplanan veriler ise hastane yatışı süresi, taburculuk güzergahı, modifiye Rankin skoru (9) ve mortalitedir. Ayrıca hastane süresince yapılan etiyoolojiye incelemeler, koruma ve tedavilere dair metrik, tetkik ve uygulamalar ile komplikasyonlar not edilmiştir (7).

NöroTek kapsamında AF’de medikal profilaksiye dair sorular: İlk gün (i) AF varlığı; (ii) AF varsa kullanılan ilaçlar (aspirin, diğer antiagregan ilaçlar, varfarin ve non-vitamin K antagonisti oral antikoagülan (NOAK) ve (iii) varfarin alanlarda ilk bakılan internasyonel normalizasyon oranı (INR) düzeyi ve NOAK kullananlarda ilaç adı ve kullanılan doz idi. Taburculuk gününde AF ile ilgili sorular ise (iv) AF tipi; (v) taburculuk anında kullanılan profiltaktik ajanların adı ve dozu heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), varfarin, NOAK, diğer; (vi) antikoagülan verilmeyen hastalarda bunun nedeni şeklinde idi.

AF tanımlaması (i) bilinen AF: Daha önceden AF tanısı bilinen ve geliş elektrokardiyogramda da (EKG) AF saptanan hastalar; (ii) yeni tanı AF: Daha önceden AF olduğu bilinmeyen ama taburculuğa kadar AF dökümanate edilmiş olan hastalar; (iii) paroksizmal AF: Daha önceden AF tanısı bilinen ama geliş EKG’de ve yataarken yapılan yatak başı monitörizasyonda AF saptanamayan hastalar olarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm değerler sayı ve yüzde olarak verildi. Verilerin dağılımı normalliği histogram görsel tahlili veya Shapiro–Wilk testleri ile incelenmiştir. Bu sonuca göre gruplar arasındaki farklılıklar Student’s t-testi, Mann–Whitney U, ki-kare veya Fisher’in kesinlik testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak belirlendi. Tüm hesaplamalar için SPSS sürüm 22,0 kullanıldı.

Bulgular

Çalışma kapsamında analiz edilen 929 inme (n = 859) ve GİA (n = 70) hastasından 179’unda (%19,3) bilinen AF; 85’inde (%9,2) yeni tanı AF ve 13’ünde (%1,4) paroksizmal AF olmak üzere toplam 277’sinde (%29,8) AF saptandı. Hastaların merkezlere göre dağılımı Ek 1’de verilmiştir.

Bilinen AF saptanmış olan 179 olgunun 52'si (%29,1) herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Aspirin kullanan olgu sayısı 23 (%12,8) olup bir kişi klopidoğrel almaktaydı. Toplam antiplatelet ajan kullanan hasta oranı %13,4'tür. Elli beş (%30,7) hasta varfarin kullanmaktaydı. Bu hastalardan ikisinde INR takibi yapılmıyordu, 40 (%72,7) olgunun INR'si subterapötik, bir olguda supratherapötik iken 12 (%6,7, varfarin kullananların %21,8'i) olguda INR'nin terapötik aralıkta olduğu not edilmişti. Dabigatran 10 (%5,6) olguda kullanılmaktaydı ve iki hastada standart doz ve yedi hastada düşük doz kullanıldığı tespit edilmiş olup bir olguda alınan doz öğrenilememişti. Apiksaban sekiz olguda kullanılıyordu ve beşinde doz standart iken üçünde düşük doz idi. Rivaroksaban 23 olgu tarafından kullanılıyordu ve standart doz kullanımı 13 ve düşük doz 10 olguda idi. Edoksaban bir olguda ve düşük doz olarak kullanılmaktaydı. Üç olguda DMAH kullanılmaktaydı. Bunlardan ikisinde DMAH'nin köprüleme için düşük doz kullanıldığı tespit edilirken bir olguda doz standart idi. İki olguda ise ilacın ismi belirlenemedi. Hepsini toplarsak: Olguların sadece %18,4'ünün terapötik etkinlikte antikoagülan ajan kullandığı tespit edilmiştir. Terapötik aralıkta ilaç kullanım oranları rivaroksaban için 13 (%57); varfarin 12 (%22), apiksaban beş (%63), dabigatran iki (%20) ve DMAH bir (%33) olarak tespit edilmiştir.

Hastanede uygulanan antiagregan ve antikoagülan ilaçlara dair sekiz olguda bilgi edinilemedi. DMAH ile taburcu edilen olgu oranı %27,1 ve heparin ile taburcu edilenlerin oranı %1,1'dir. Varfarin 90 (%32,5) ve NOAK 86 (%31) hastada verilmiştir. Sekiz hastada antiagregan ilaç(lar) verilirken yedi hastada inme ikincil korumasına yönelik için ilaç verilmedi. Bunun nedenleri hemorajik transformasyon üç hasta; masif enfarkt iki hasta; dekompresif hemikraniyektomi bir hasta ve ösefagus varisi bir hasta olarak bildirildi. Gruplar arasında gerek grup boyutunda gerek ikili karşılaştırmalarda herhangi bir fark saptanmadı ($P > 0,05$). NOAK olarak 25 (%29,1) hastada dabigatran, 28 (%32,6) hastada apiksaban, 31 (%36,1) hastada rivaroksaban ve iki (%2,3) hastada edoksaban tercih edilmişti. Düşük doz reçeteleme dabigatran alan sekiz (%32), apiksaban alan dört (%14,3), rivaroksaban alan altı (%19,4) ve apiksaban alan bir (%50) olguda tespit edildi. NOAK grubunda toplam 19 hastaya (%22,1) düşük doz ilaç verilmiştir (Tablo 1).

Gelişinde varfarin kullanmakta olan 55 olgudan 37'sinde (%67,3) ilaç değişikliği yapılmamıştır; 11 hasta DMAH ile taburcu edilirken yedi hastada NOAK'ye geçilmiştir (dabigatran iki, apiksaban üç, rivaroksaban iki). İlaç değişikliği yapılmayan

26 hastada geliş INR düşüktü (%70,3). INR değeri terapötik seviyede olan 12 olgudan dördüne (33%) NOAK başlanmıştır.

Bilinen AF olgularından dabigatran alırken inme geçirenlerin altısında dabigatran (%60) ile devam edilirken iki olgudan DMAH, bir olguda varfarin ve bir olguda rivaroksabana geçilmiştir. Dabigatran ile devam edilen beş (%83,3) hastada gelişte kullanılan dabigatran dozu düşüktü (2 x 110 mg). Yeterli dozda dabigatran alan iki hastada varfarin ve rivaroksaban tedavilerine geçilmiştir.

Apiksaban alırken inme/GİA geçiren sekiz hastanın yarısı apiksaban ile taburcu edildi. Bunların iki (%50) tanesi düşük doz (1 x 5 mg ve 1 x 2,5 mg) ilaç alıyordu. Bu grubun ikisinde dabigatrana geçilirken, bir hastada DMAH ve bir diğerinde de rivaroksaban ile devam edilmiştir. Standart dozda apiksaban alırken inme geçirmiş olan iki hastada DMAH ve dabigatran ile devam edilmiştir.

Rivaroksaban altında inme geçiren olgulardan rivaroksaban ile taburcu edilen 10 (%43,5) olgudan yedisi düşük doz ilaç kullanırken ikisi düzensiz kullanılmaktaydı. Standart dozda rivaroksaban kullanan bir hastada rivaroksaban ile devam edilmiş iken bu grupta verilen diğer ilaçlar DMAH beş, ilaçsız devam iki, dabigatran üç, apiksaban bir ve aspirin-klopidoğrel kombinasyonu bir olarak kaydedildi.

Düşük doz edoksaban altında inme geçiren olgu yine düşük doz (30 mg) ile taburcu edildi.

Sonuç olarak inme öncesinde almakta olduğu NOAK ile taburcu edilen 21 hastanın 15'inde (%71,4) ya doz düşük ya da düzensiz kullanım mevcuttu. OAK ve NOAK alan hastaların %17,5'ine tekabül eden 17 hastada ilaç dozu yeterli iken başka bir ajana geçilmiştir (dört varfarin alan hastada dabigatran bir, apiksaban iki, rivaroksaban bir; iki dabigatran alanda varfarin bir ve rivaroksaban bir; iki apiksaban alanda dabigatran bir ve DMAH bir; dokuz rivaroksaban alanda DMAH beş, dabigatran üç ve apiksaban bir). Altmış bir olguda INR veya NOAK dozu düşük olup bunların toplamda 53'ünde (%87) aynı ilaçla devam edilmiştir. Kırk varfarin alan hastanın 37'sinde, 10 rivaroksaban alanın dokuzunda, yedi dabigatran alanın beşinde ve dört apiksaban alanın ikisinde düşük doz verilen ajan etkin doza çıkmıştır. Bu grupta sekiz olguda ise ilaç değişikliğine gidilmiştir.

Tartışma

NöroTek çalışma verisi toplanalı 5 yıl olmuştur. Ancak aradaki sürecin pandeminin olağandışı şartlarına sahip olduğu gerçeği ile verinin güncelliğini koruduğu düşünülmelidir. Diğer taraftan, yaklaşık bir yıldır hemen tamamen normalleşen

Tablo 1. Atrial fibrilasyonlu olgularda hastanede karar verilen antikoagülan/antiagregan tedaviler

AF	Bilinen	Yeni tanı	Paroksizmal	Toplam (%)
n	179	85	13	277
Heparin	1 (%0,6)	2 (%2,4)	0 (%0)	3 (%1,1)
DMAH	43 (%24)	30 (%35,3)	2 (%15,4)	75 (%27,1)
Varfarin	62 (%34,6)	27 (%31,8)	1 (%7,7)	90 (%32,5)
NOAK	61 (%34,1)	24 (%28,2)	1 (%7,7)	86 (%31)
Antiagregan	5 (%2,8)	2 (%2,4)	1 (%7,7)	8 (%2,9)
İlaçsız	4 (%2,2)	0 (%0)	3 (%23,1)	7 (%2,5)
Bilgi yok	3 (%1,7)	0 (%0)	5 (%38,5)	8 (%2,9)

AF: Atrial fibrilasyon, DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, NOAK: Non-vitamin K antagonist oral antikoagülan

ülkede nüfusumuzun giderek yaşlanması ile sıklığının belirgin seviyede arttığını öngörebileceğimiz AF’de inmenin önlenmesi için kullanılan medikal stratejilerin tespiti ve düzeltilmesi önem kazanmaktadır (10,11). Bu noktada NöroTek verisi önemli bir orijin ve kıyaslama aracı olacaktır.

NöroTek çalışması bulgularına göre 2018 yılında Aİİ nedeniyle hastaneye yatırılan AF’li olgulardan %42,5’i ya ilaç kullanmıyor ya da sadece antiagregan ilaç almaktaydı. Standart doz ve etkinlikte antikoagülan kullanma oranı ise sadece %18,4 idi. Bu beklenileceği şekilde Türkiye adresli inme geçirmemiş AF olgu serisi çalışmalarına kıyasla çok daha yüksek bir orandır (12,13,14). Antikoagülanların uygunsuz doz ve düzende kullanımının inme, inme reküransı ve genel mortalite için risk faktörü olduğu aşikardır (15,16,17,18). Antikoagülan kullanırken iskemik inme geçiren hastaların derlendiği olgu serilerinde AF dışı etiyolojik mekanizma tespiti %20–24, yeterli antikoagülan rağmen kardiyembolizm %44 ve yetersiz antikoagülan tedavi altında kardiyembolizm %32 oranındadır (2,19). NöroTek’de etiyolojik sınıflama mümkün olamamışsa da yetersiz antikoagülan kullanımının inme etiyolojisindeki payının batı ülkelerindeki serilere kıyasla çok daha fazla olduğu söylenebilir (19). Ama diğer taraftan bu ülkemizde AF’ye bağlı inmenin önlenabilir bölümünün daha yüksek oranda olduğunu ifade eden bir bulgudur. Yani medikal, sosyo-ekonomik ve önemlisi geri ödemeye dair düzenlemelerle hasta uyuncunun artırılması ile azaltma başarılabilir (20).

Yetersiz doz ve sıklıkta NOAK veya subterapötik varfarin kullanımına bağlanan kardiyembolik inme reküransında dozun optimizasyonu ajan değişimine nazaran daha mantıklı bir çözümdür. Etkin oral antikoagülan altında gelişen kardiyembolizmde ajanın değiştirilmesi aynı ajana devam etmeye göre belirgin üstünlük göstermemektedir. Elbette her iki grup hastada da antikoagülan ile önlenemeyecek inme etiyolojilerinin yeterince ve uygun şekilde dışlanması gerekir. Ancak kardiyembolizmde oral antikoagülan tedaviye antiagregan ilave edilmesi rasyonel bir uygulama olarak kabul edilmemektedir (19,21). Bu bilgiler ışığında NöroTek çalışması ülkemizde akut inme sonrası AF’ye bağlı kardiyembolizm reküransının önlenmesi stratejilerine dair önemli bilgiler sağlamıştır. Tamamının güncellenecek verilerle karşılaştırılması gerekli olacaktır.

Öncelikle, birçok AF’li Aİİ olgusu (%27,1) standart olmasına karşın DMAH ile taburcu edilmektedir (22). Burada Türkiye’deki geri ödeme sisteminin koyduğu kuralların belirleyici rolü olması muhtemeldir (20).

İkincisi, sekonder profilaksi amacıyla ve hastaneden çıkarken uygulanmasına karşın NOAK dozunun %22,1 olguda subterapötik seviyede olduğu görülmektedir. Bunun nedenlerini NöroTek çalışması kapsamında ortaya koymak mümkün değil ama not edilmeyen hemorajik transformasyon, birlikte antiagregan ilaç kullanımı, manyetik rezonans görüntüleme mikrokanaamaların tespiti, kontrolsüz hipertansiyon, kreatinin klirensinin düşük olması, düşük vücut kitle indeksi ve ileri yaş rol oynamış olabilir (15,23,24). NöroTek çalışmasında düşük doz tercihi açısından NOAK’ler arasında anlamlı bir fark görülmediği de not edilmelidir. Diğer taraftan NOAC-TR (%51), RAMSES (%30,4), NOAC-TURC (%47,6) ve ROTA (%22,2) gibi ülkemizde yapılmış olan büyük ölçekli kardiyoloji çalışmalarında NOAC dozlamanın ve hasta uyuncunun benzer şekilde düşük seviyede olduğu görülmektedir (14,25,26,27). Bu çözülmesi gereken bir

problem olarak not edilmelidir. Ancak zaman içerisinde iyileşme de söz konusudur (14,28).

Üçüncü olarak, varfarin alırken inme geçirmiş hastaların %70’inde INR subterapötik seviyede olup, uyuncu ve dozlam düzeltilerek yine varfarin ile devam edilmiştir. Kalan hastaların yaklaşık üçte birinde NOAK’ye geçilmiş ve üçte ikisinde DMAH ile devam edilmiştir. Ülkemizde varfarin kullanan hastalarda terapötik aralıkta kalış zamanı ancak %50 seviyesindedir (20). Elbette bu süre azalınca inme riskinin artmasını beklemek rasyoneldir. Ek olarak, OAK veya NOAK alırken inme geçiren hastalarda eğer doz düşük ise ana stratejinin (%87) aynı ajana optimal dozuna çıkarak devam etmek olduğu görülmektedir. Daha az oranda diğer bir NOAK, DMAH veya varfarin tercih edilmiştir ve, OAK ve NOAK alan hastaların %17,5’inde ise ilaç dozu yeterli iken başka bir ajana geçilmiştir. Bu pratikte rastlanan ama bilimsel verilerle yeterince desteklenmemiş bir uygulamadır (19,21).

Nokta prevalans veya “anda güruh” (“Flash Mob Research” FMR) yönteminin nörolojide ilk olarak NöroTek çalışmasında uygulandığını söyleyebiliriz. Bu çalışmalarda genel olarak net yanıtı olan temel bir soru, uygulama veya strateji sıklığı geniş hasta sayısında (çoğu kez ulusal boyutta) belirlenir (29,30). Yöntemin artı ve eksiklerini daha önce de ele almıştık (7,8). FMR nedenler ve çözümlerden çok problemin boyutuna dair data üretimi yapan, basit ama önemli cevapların peşinde olan, doğruluğu yüksek çalışmalardır (31).

Sonuç

Sonuç olarak NöroTek ülkemizde AF’nin akut inmedeki sıklığı yanı sıra sekonder profilaksi perspektifinde yönetiminin geliştirilebilecek yönlerini ortaya koydu. Türkiye’de hastanede yatan akut inme olgularının yaklaşık üçte birinde AF saptanmıştır. AF’si bilinen akut inme olgularının dörtte üçünde etkin antikoagülan tedavi kullanılmamaktaydı. AF’de inme sekonder profilaksisi kapsamında heparin, varfarin ve NOAK planlaması benzer sıklıkta (üçte bir) olup reçete edilen NOAK dozu dörtte bir olguda subterapötiktir. AF’ye bağlı inmenin önlenmesi non-medikal ve medikal eğitim gerekli görünmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu (tarih: 27/3/2018, no: 18/331) tarafından onaylanmıştır.

Hasta Onayı: Yazarlar hastalardan veri paylaşımına dair imzalı onam aldıklarını beyan etmişlerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Tüm yazarlar, **Konsept:** M.A.T., E.M.A., A.Ö.Ö., **Dizayn:** M.A.T., E.M.A., A.Ö.Ö., **Veri Toplama veya İşleme:** Tüm yazarlar, **Analiz veya Yorumlama:** M.A.T., E.M.A., A.Ö.Ö., **Literatür Arama:** M.A.T., **Yazan:** M.A.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388:806-817.
2. Dinç Y, Bakar M, Hakyemez B. Causes of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Turk J Neurol* 2020;26:311-315.
3. Kumral E, Özkaya B, Vardarli E, et al. Ege stroke data bank: an analysis of 2000 patients with stroke. *Turk J Neurol* 1997;3:3-12.
4. Erkent İ, Topçuoğlu MA, Sorgun MH, et al. The role of education level and gender from the perspective of preventable stroke: Ankara ACROSS subgroup analysis. *Turk J Cereb Vasc Dis* 2020;26:236-242.
5. Kunt R, Cinar BP, Yüksel B, et al. Clinical-epidemiological and radiological characteristics of stroke patients: a multicentre study. *Int J Clin Pract* 2021:e14963.
6. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir O, Gücüyener D. Major risk factors for cerebrovascular disease in Turkey: Turkish multi centric stroke trial results. *Turk J Cereb Vasc Dis* 2000;6:31-35.
7. Topçuoğlu MA, Arsava EM, Özdemir AO, et al. In hospital neurovascular disease management in Turkey: rationale, hypothesis, methods, and descriptive characteristics (NöroTek: Turkey Neurology One-Day Study). *Turk J Cereb Vasc Dis* 2021;27:217-242.
8. Topçuoğlu MA, Özdemir AO, Aykaç Ö, et al. Gastrostomy in hospitalized patients with acute stroke: "NöroTek" Turkey Point Prevalence Study Subgroup Analysis. *Turk J Neurol* 2022;28:134-141.
9. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J* 1957;2:200-215.
10. Topçuoğlu MA. Stroke epidemiology and near future projection in Turkey: analysis of Turkey data from the Global Burden of Disease Study. *Turk J Neurol* 2022;28:200-211.
11. Topçuoğlu MA. Acute stroke agenda in Turkey: 2023. *Turk J Cereb Vasc Dis* 2023;29:1-5.
12. Kocabaş U, Ergin I, Yavuz V, et al. Prevalence and associated factors of inappropriate dosing of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: the ANATOLIA-AF study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022.
13. Sayin BY, Al Mahmeed W, Ragy HI, et al. Middle east treatment strategies and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation: one-year follow-up data from Garfield-AF study. *Adv Ther* 2021;38:2391-2405.
14. Kocabaş U, Ergin I, Yavuz V, et al. Real-world evaluation of anticoagulant treatment patterns in patients with atrial fibrillation: data from multicenter ROTA study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2023;51:88-96.
15. Caso V, de Groot JR, Sanmartin Fernandez M, et al. Outcomes and drivers of inappropriate dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2023;109:178-185.
16. Liu X, Huang M, Ye C, Xiao X, Yan C. Effect of non-recommended doses versus recommended doses of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2021;44:472-480.
17. Zhang XL, Zhang XW, Wang TY, et al. Off-label under- and overdosing of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2021;14:e007971.
18. Shantsila A, Lip GYH, Lane DA. Contemporary management of atrial fibrillation in primary and secondary care in the UK: the prospective long-term AF-GEN-UK registry. *Europace* 2023;25:308-317.
19. Polymeris AA, Meinel TR, Oehler H, et al. Aetiology, secondary prevention strategies and outcomes of ischaemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:588-598.
20. Topçuoğlu MA, Arsava EM. Time in therapeutic range among warfarin users in Turkey: are there enough data to set definitive criteria for reimbursement? *Turk Kardiyol Dern Ars* 2021;49:254-256.
21. Acar B, Akpınar ÇK, Alioglu Z, et al. Use of NOAC in clinical practice of stroke: Expert Opinion of the Turkish Society of Cerebrovascular Diseases. *Turk J Cereb Vasc Dis* 2020;26:190-235.
22. Ye Y, Zhou W, Cheng W, Liu Y, Chang R. Short-term and long-term safety and efficacy of treatment of acute ischemic stroke with low-molecular-weight heparin: meta-analysis of 19 randomized controlled trials. *World Neurosurg* 2020;141:26-41.
23. Gustafson WL, Saunders J, Vazquez SR, Jones AE, Witt DM. Real-world study of direct oral anticoagulant dosing patterns in patients with atrial fibrillation. *Pharm Pract (Granada)* 2019;17:1709.
24. Montrasio G, Reiner MF, Wiencierz A, et al. Prevalence and risk of inappropriate dosing of direct oral anticoagulants in two Swiss atrial fibrillation registries. *Vascul Pharmacol* 2022;147:107120.
25. Altay S, Yıldırım Türk Ö, Çakmak HA, et al. New oral anticoagulants-TURKEY (NOAC-TURK): Multicenter cross-sectional study. *Anatol J Cardiol* 2017;17:353-361.
26. Başaran Ö, Dogan V, Beton O, et al. Suboptimal use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: results from the RAMSES study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4672.
27. Emren SV, Şenöz O, Bilgin M, et al. Drug adherence in patients with nonvalvular atrial fibrillation taking non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in Turkey: NOAC-TR. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:525-531.
28. Ertaş F, Kaya H, Kaya Z, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in Turkey: preliminary results of the multicenter AFTER study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:99-104.
29. Alsma J, van Saase JLCM, Nanayakkara PWB, et al. The power of flash mob research: conducting a nationwide observational clinical study on capillary refill time in a single day. *Chest* 2017;151:1106-1113.
30. Crabtree A, Kavanagh E, Chamberlain C, et al. Right needle, right patient, right time? A national flash-mob audit of thromboprophylaxis in palliative care. *Thromb Res* 2023;223:95-101.
31. Moons P. Flash mob studies: a novel method to accelerate the research process. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2021;20:175-178.