

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. A. Muzaffer DEMİR

VARFARİNE BAĞLI KANAMALARDA RİSK FAKTÖRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Şafak Meriç ÖZGENEL

EDİRNE – 2010

TEŞEKKÜR

Tez konusu seçiminde ve hazırlanmasında emeği geçen sevgili hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. A.Muzaffer DEMİR'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Gülbin ÜNSAL'a, hasta grubunun temininde katkı sağlayan Sayın Doç. Dr. Cemil KAVALCI'ya, tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN'a, asistanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, asistanlık yaşamım boyunca manevi desteğini esirgemeyen aileme ve asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
ORAL ANTİKOAGÜLANLAR	7
UZUN DÖNEM ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ KULLANIM ALANLARI	24
DİĞER ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ ALTERNATİFLERİ.....	29
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİNLER (DMAH)	31
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	58
SONUÇLAR.....	68
ÖZET	70
SUMMARY	72
KAYNAKLAR.....	74
EKLER	

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AF	: Atrial fibrilasyon
AIDS	: Adult immun deficiency syndrome (Erişkin bağışıklık yetersizlik sendromu)
aPTZ	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	: Asetilsalisilik asit
AT	: Antitrombin
CHADS₂	: Atrial fibrilasyon risk değerlendirme skorlamasındaki puanlama sistemi (Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme [2 puan] kelimelerinin ingilizce baş harfleri)
CYP2C9	: Cytochrome P2C9 (Sitokrom 2. alt ailesi, c alt tipi, 9. proteini)
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	: Derin ven trombozu
F	: Faktör
GİS	: Gastrointestinal sistem
HCII	: Heparin cofactor II (Heparin kofaktör II)
HIT	: Heparin induced trombocytopenia (Heparinle indüklenmiş trombositopeni)
IRP	: International reference preparation (Uluslararası referans hazırlığı)
ISI	: International sensisitivity index (Uluslararası duyarlılık indeksi)
İNR	: International normalization ratio
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
PE	: Pulmoner emboli

PZ	: Protrombin zamanı
TDP	: Taze dondurulmuş plazma
TFPI	: Tissue factor pathway inhibitor (Doku faktörü yolu inhibitörü)
TİA	: Trans iskemik atak
VKORC1	: Vitamin K epoksit redüktaz C ailesi 1. alt tipi
VTE	: Venöz tromboemboli
WHO	: World health organization (Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde ölüm nedenlerinin başında trombotik hastalıklar gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl altı milyon kişi trombotik olaylardan etkilenmekte ve iki milyon kişi ise ölmektedir (1,2). Bu sayı büyük bütçeler ayrılan kanser ve erişkin immun yetersizlik sendromlu (AIDS) hastalarından daha fazladır. Trombotik olayların önlenmesinin ve tedavisinin ne kadar önemli olduğu açıkça belli olmaktadır. Antikoagülan tedavinin akılcı yöntemlerle yapılması yaşamsal derecede önemlidir. Günümüzde uzun süreli veya yaşam boyu oral antikoagülasyonda kullanılan tek ajan mevcuttur. Varfarin olarak bilinen oral antikoagülanın keşfi oldukça ilginçtir. 1920'lerde sığırlarda kanamalı hastalığı olarak bilinen büyük çiftliklerde nemli ortamda saklanmış tatlı yeşil yonca yapraklarını yiyen sığırlarda durdurulamayan kanamalar görülmüştür. 1941'e kadar pek çok araştırma yapılmış, Campbell ve Link (3) yaptıkları araştırmada 142 molekül içinde biskikumarolün etken olduğunu saptamışlar. Wisconsin Agriculture Research Foundation'da bulunduğu ve coumarin türevi olduğu için bu moleküle "warfarin" adı verilmiştir. Varfarin 1941 ile 1950 yılları arası fare zehiri olarak kullanılmış ve 1951 yılında klinik kullanımda oral antikoagülan olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Varfarin terapötik aralığı dar bir ilaçtır. Varfarinin etkinliği ilaç düzeyini ölçmek yerine etkileri international normalization ratio (İNR) değeri ile ortaya konmaktadır. İNR değeri 2-3 arasında ise terapötik aralıktadır, <2 ise subterapötik ve >3 ise supratrapötik olarak değerlendirilmektedir. Varfarinin en önemli komplikasyonu kanamadır. Antikoagülan tedavi sırasında kanama oranları %12-40 arasında değişmektedir (4,5). Varfarin alan atrial fibrilasyonlu (AF) hastalarada yapılan beş çalışmada yıllık majör kanama oranı %1,3, intrakranial kanama oranı %0,3 bulunmuştur (6). Kanama oluşumunu etkileyen pek çok

faktör mevcuttur. Bu faktörler kişiye, izleyen doktora ve hastaneye göre değiştiğinden çalışmamızda bizim bölgemizde görülen varfarine bağlı kanaması olan olgularda kanamaya neden olan risk faktörlerini araştırmak istedik. Çalışmamızın amacı varfarinin kullanımında kanamayı tetikleyen faktörleri araştırmaktır. Bu çalışmanın örgüsü ileriye dönük bir çalışma olarak kurgulanmıştır. Çalışmadaki amaç; varfarin kullanımı nedeniyle hastanemize kanama ile başvuran hastaların bir sorgulama formu ile risk faktörlerini saptamak, saptanabilen risk faktörlerinin öncelik sırasını saptamak, varfarin kullanan olguların ilaç kullanımı hakkında bilgi düzeyini ölçmek, hangi durumlarda kanamanın öngörülebileceğini ve düzeltilebilir risklerin varlığında bu durumun nasıl düzeltilebileceğini tartışmaktır.

GENEL BİLGİLER

Tatlı bir yonca yaprağı çeşidi yiyen sığırlarda 1920'lerde kanama bozukluğu gelişmesi üzerine yapılan araştırmalar sonucunda 1941 yılında Campbell ve Link bishidroksikumarini (dikumarol) kanamaya neden olan molekülü tanımlayabildiler (3). K vitamini bağımlı pıhtılaşma proteinlerinin biyosentezini inhibe eden ilaçlar 4-hidroksikumarin veya 1-3 indanediondan türevleridir. İndanedionlar Avrupada kullanılırken, bir kumarin türevi olan varfarin ABD'de kullanılan majör oral antikoagulandır (7). Varfarin protrombin ve Faktör VII, IX, X ile birlikte K vitamini bağımlı doğal antikoagulanlar olan Protein C ve S'nin N-terminal uçlarındaki seçilmiş glutamik asit rezidülerinin gama karboksilasyonunu inhibe eder. Varfarin aynı zamanda indirgenmiş K vitamininin üretimi için gerekli olan vitamin K epoksid redüktaz ve vitamin K redüktaz isimli iki kritik enzimi de inhibe eder (8,9). Varfarinin ticari kullanılır şekli ilacın sol ve sağ enantiomerinin rasemik şeklidir. Varfarinin kandaki yarılanma ömrü yaklaşık 36 saattir (10).

Varfarin dozu hastanın diyetindeki K vitamini yükü, karaciğer fonksiyonu, eşlik eden medikal hastalıklar, eşzamanlı tedaviler, yaygın sitokrom P-450 2C9 mutasyonunun varlığı veya yokluğunu içeren çok sayıda değişkenlerden etkilenir (11,12,13). Karaciğer hastalığı, malnütrisyon, varfarine sensitivite ile ilişkili diğer durumları olan hastalardaha düşük doz varfarin alırlar. Varfarinin metabolizması sitokrom P-450 enzim kompleksi ile metabolize olan diğer ilaçlar, dolaşımda albumine bağlı varfarinle yer değiştiren, gastrointestinal absorpsiyonu bozan ilaçlar, kolonun doğal florasını değiştiren birçok antibiyotiklerden etkilenebilir (9).

Kanama varfarinin en korkulan komplikasyonudur. Antikoagülasyonun şiddeti ile kanama riski arasında doğrudan bir ilişki vardır. (14). Kanamaya katkıda bulunan diğer

faktörler yapısal gastrointestinal lezyonlar, hipertansiyon, renal hastalık, serebrovasküler hastalık gibi eşlik eden durumları içerir (15,16). En yüksek kanama oranları serebrovasküler hastalıklı hastalarda ortaya çıkar (15).

Varfarine bağlı kanamaların sıklığı İNR'nin supratherapötik düzeylerde olması ile artar. Kanama riski İNR 4.0'a ulaştığında belirgin olarak ve 5.0'ın üzerine çıktığında çok daha fazla artar. 2.0-3.0'luk İNR ile karşılaştırıldığında, majör bir kanama epizodu riski, İNR 4.5 olduğu zaman 2-3 misli, 5.5 olduğu zaman 5 misli, 6.0'dan büyük olduğu zaman ise 8-10 misli artar (17).

Kanama riski birlikte aspirin kullanımında, 65 yaşın üzerinde gastrointestinal kanama, inme ve ciddi komorbid durum öyküsü olan hastalarda artmaktadır. Yaşlı hastalar varfarine daha duyarlı olduklarından terapötik değere ulaşmak için daha düşük doz yeterlidir ve İNR'leri terapötik aralıkta olsa bile, intrakraniyal kanama dahil, kanamaya daha fazla meyillidirler. Ayrıca yaşlı hastalarda, varfarinle etkileşen bir ya da birden fazla ilaç kullanma ihtimali daha fazladır. Varfarin kullanmakta olan bir hastaya yeni ilaç uygulanmaya başlanacaksa, kombine ilaç tedavisinin başlangıç aşamasında İNR daha sık değerlendirilmelidir.

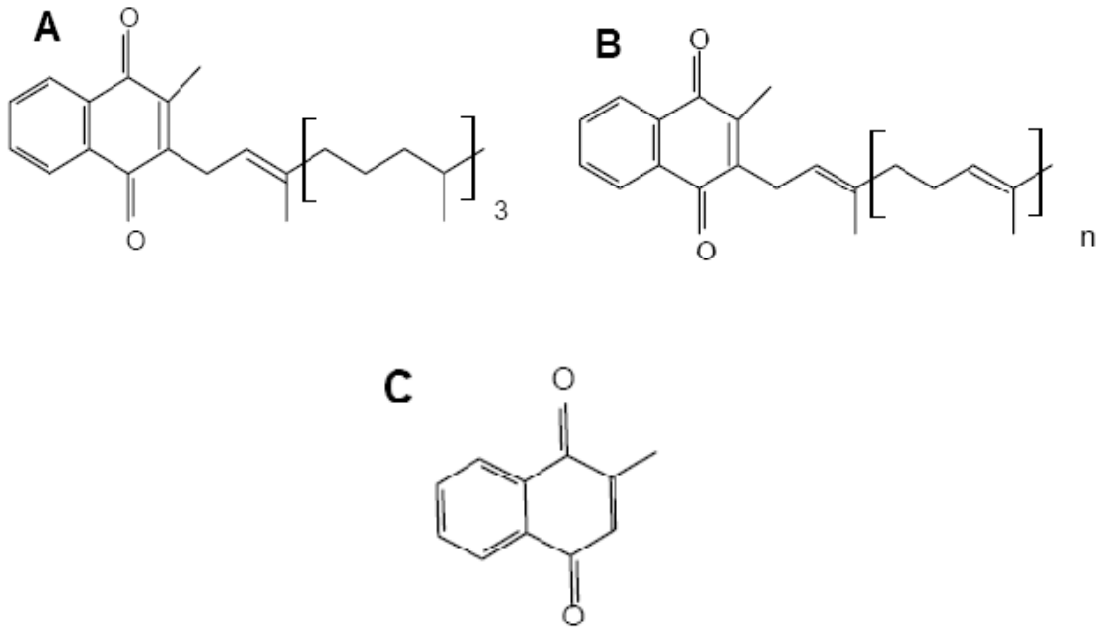
Varfarin şu durumlarda kullanılmaktadır:

- Atriyal fibrilasyonlu (AF) hastada rekürren sistemik embolizmi önlemede;
- Kalp kapakçık hastalığı (doğal veya prostetik doku ve mekanik kalp kapakları) olan hastalarda sistemik arteriyel embolizmi önlemede;
- Venöz tromboembolizmin primer ve sekonder profilaksisinde;
- Yüksek riskli hastalarda akut miyokard infarktüsünü önlemede;
- Akut miyokard infarktüslü hastada inme, rekürren miyokard infarktüsü ve ölümleri azaltmada etkilidir.

Bütün endikasyonlarda İNR'nin 2.5 (2.0-3.0) olması hedeflenir ancak mekanik prostetik kalp kapakçığı takılan hastalarda 3.0 (2.5-3.5) öngörülür (17).

K vitamini ve Pıhtılaşmadaki Rolü

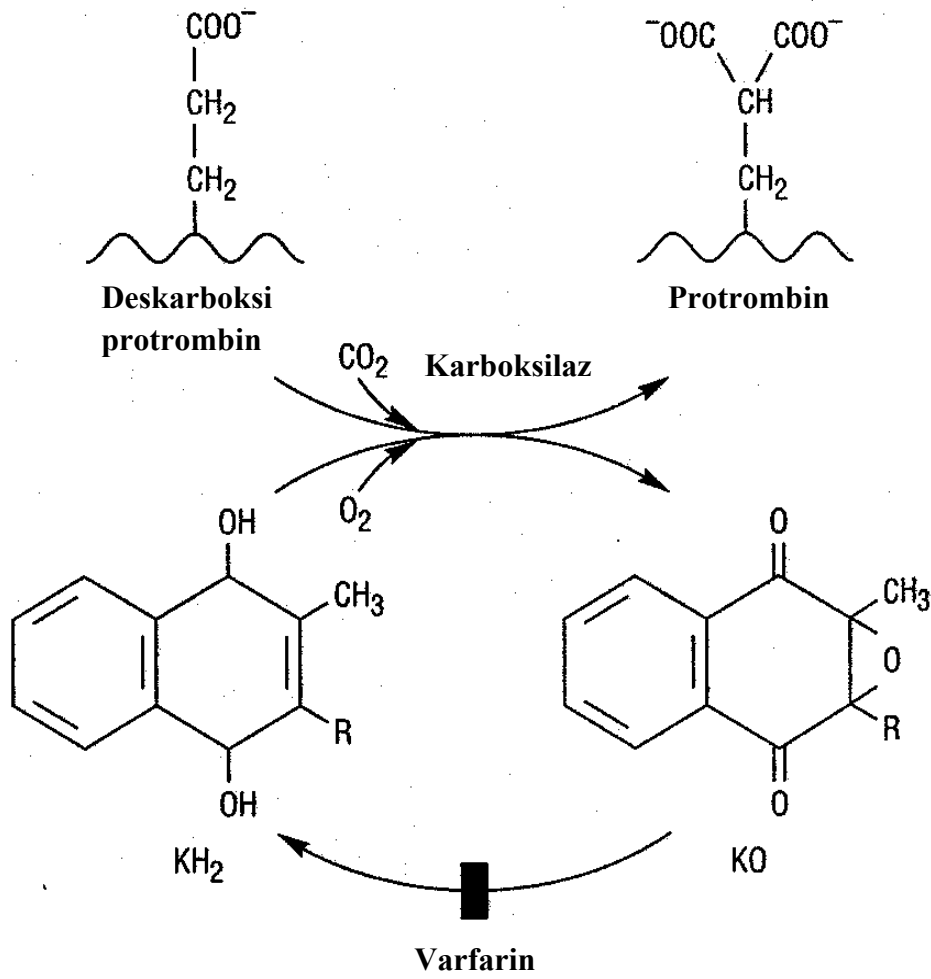
K vitamini, yağda çözülebilen ve yaşam için gerekli temel bir vitamindir (18). K vitamininin K-1 (Filokinon) ve K-2 (Menakinon) olmak üzere iki doğal formunun yanı sıra, K-3 (Menadion) olarak isimlendirilen sentetik türevi bulunmaktadır (19,20) (Şekil 1).



Şekil 1. K vitamini, (A) Filokinon (B) Menakinon (C) Menadion (20)

K vitamini, ana emilim yeri olan ince barsaktan lenfatik sisteme geçer. Optimal emilim için safra asidi ve pankreas sıvısı gerekir (21). Emilen K vitamini, lenfatikler içinde şilomikronlar yardımıyla vücutta en büyük oranda depolandığı karaciğere taşınır (22). Bu şekilde depolanan K vitamini kendisine bağımlı proteinlerin aktifleştirilmesi reaksiyonlarında görev alır.

K vitamini normal protrombin zamanının sağlanması için gereklidir. Bunu karaciğerde inaktif olarak sentez edilen Faktor II (protrombin), Faktor VII (prokonvertin), Faktor IX (plazmatromboplastin komponenti) ve Faktor X'un (Stuart faktörü) aktifleşmesine katkıda bulunarak yapar. Bu faktörlerin aktif hale geçebilmeleri için, glutamik asit rezidülerinin K vitamininin kofaktör olduğu reaksiyon ile karboksillenmesi gerekir. K vitamini, bu reaksiyondaki görevi bittikten sonra epoksit redüktaz ile eski "redükte" haline dönüştürülür (23). Oluşan bu döngü ile pıhtılaşmanın sağlıklı olması sağlanmış olur (Şekil 2).



Şekil 2. Protrombin oluşumunda K vitamininin rolü ve varfarinin blokajı

K Vitamini Antagonistleri

Tedavide kullanılan oral antikoagulanlar iki kimyasal gruptan oluşur.

- 1- Kumarin deriveleri (Varfarin sodyum)
- 2- Indanedione deriveleri (Phenindione)

Kumarin deriveleri seçkin oral antikoagulanlar olup, bunların hemorajik olmayan yan etkileri indanedione derivelerinden daha azdır. Derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) nin geleneksel idame tedavisi oral olarak verilen varfarindir. Bazı Avrupa ülkelerinde acenocoumarol de kullanılmaktadır.

Varfarin, pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'un vitamin K bağımlı gama karboksilasyonunu baskılayarak antikoagulan etki oluşturur. Böylece bu pıhtılaşma faktörlerinin immünolojik olarak saptanabilen fakat biyolojik olarak aktif olmayan formlarının sentezine neden olur. Varfarin protein C ve S'nin vitamin K bağımlı gama

karboksilasyonunu da baskılar. Protein C dolaşan bir proenzimdir ve endotel hücrelerinde trombin/trombomodülin kompleksi tarafından aktive edilir. Aktif protein C direkt olarak aktif FVIII'in aktivitesini baskılar. Protein S varlığında aktive FV'i de parçalar. Bu nedenle varfarin gibi vitamin K antagonistleri bir yandan prokoagülanların (FII, VII, IX, X) baskılanması ile antikoagülan etki oluştururken, diğer yandan koagülasyonun doğal inhibitörlerinin, yani protein C ve S'nin sentezini önleyerek potansiyel bir trombojenik etki ile biyokimyasal bir paradoksa neden olurlar. Klinik antikoagülan etkileri doğal pıhtılaşma faktörleri kandan temizleninceye kadar gecikir. Hatta özellikle ilk 24 saat içinde bu nedenlerle bir hiperkoagülabilité oluşturarak trombüsün büyümesine neden olabilirler. Maksimal antikoagülan etki ilaç verildikten 36-72 saat sonra ortaya çıkar (24).

ORAL ANTİKOAGÜLANLAR

Varfarin / Kumadin

Varfarinin tarihçesi: Varfarinin tarihçesi Orta-Batı Amerika'daki mandıra çiftçiliğinin hikayesi ile izlenebilir. Wisconsin, Madison Üniversitesi'ndeki araştırmacılar süt endüstrisinin gelişmesine büyük katkı sağladı. Üniversitede bir profesör olan Harry Steenbock'ın çabaları ile 1925 yılında Wisconsin Mezunları Araştırma Vakfı (WARF) kuruldu. Bölgede yapılan süt üretimi çalışmalarında kullanılan çürümüş tatlı yonca bitkisini yiyen hayvanlarda yan etkilere bağlı hasar olduğu görüldü. Kanamalar ve düşükler izlendi. R.A. Brink ve W.K. Smith isimli Wisconsin Üniversitesi'nde iki araştırmacı, birkaç yıl yoncada antikoagülan faktör geliştirmek için çalıştılar ve bileşiği izole etmek için çalışmalara Karl Paul Link'in laboratuvarında devam edildi. 1940 yılında Link tarafından dikumarol isimli antikoagülan bileşiğin izole edildiği yayınlandı.

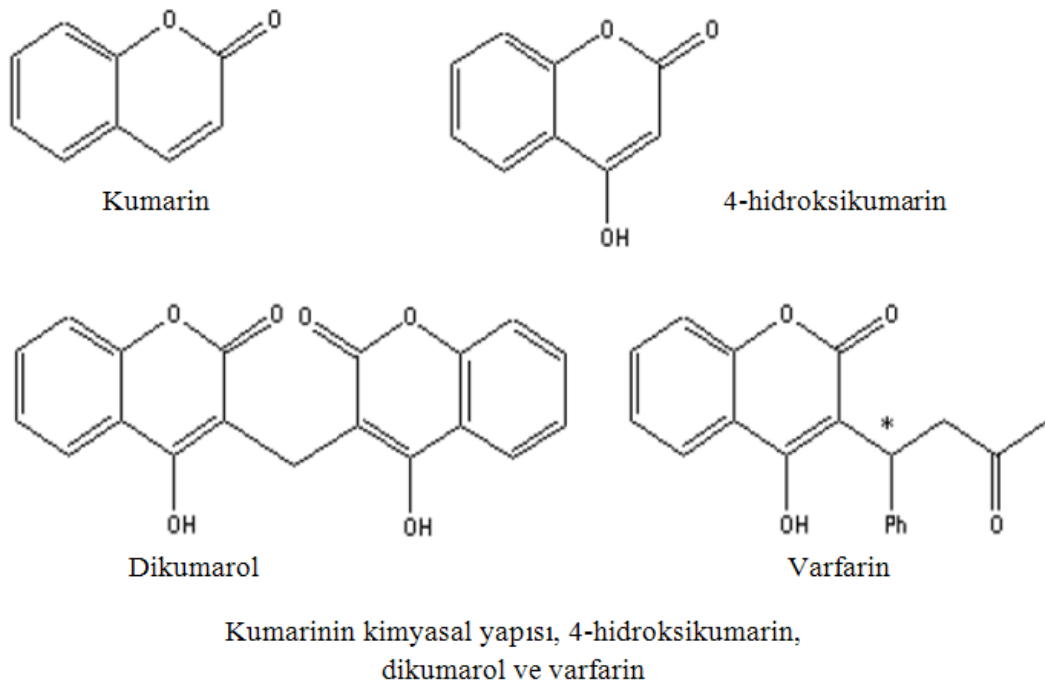
Dicoumarol 1941 yılında bir antikoagülan olarak patent almıştır. Ancak kontrolü zordu ve doz aralığı çok (25-200 mg/gün) büyüktü, yaygın olarak kullanılmadı. 1937'de sığır karaciğer ve akciğerinden izole edilen başka bir antikoagülan heparine ilgi vardı. Heparin, göreceli olarak kullanımı güvenliydi, ancak intravenöz kullanımı gerekiyordu.

Link kumarin ve dicoumarol ile çalışmalarına devam etti. Süt çiftliklerinde karşılaşılan kemirgen kontrol sorununa yöneldi. Dikumarol ile yaptığı çalışmalarda sığırlarda kanama problemini araştırdı ve bu bileşiği kanama ve ölüme neden olan fare zehiri olarak kullanmayı düşündü. Arkadaşları ile birlikte daha güçlü bileşikler izole etmeyi başardı. Patent hakları varfarinin isminin adından türediği (WARF + coumarin) finanse eden vakıfa (WARF)

verildi. 1948 yılında, warfarin yeni bir ticari ürün olarak piyasaya sürüldü. Şu anda dünyada en yaygın kullanılan rodentisittir.

Fare zehiri 1954 yılında bir insan antikoagulan ilacı olarak ticari amaçlı girdi. Amerikan Başkanı Eisenhower 1955 yılında, onun erken dönem başkanlığı sırasında bir kalp krizi geçirdi, varfarin ile tedavi edildi. Onun ikinci dönemi (Ocak 1961) sonuna kadar başkan olarak kaldı ve 1969'a (79 yaşına) kadar yaşadı (25).

Kumarin, 4-hidroksikumarin, dikumarol ve varfarinin kimyasal yapısı Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Kumarin, 4-hidroksikumarin, dikumarol ve varfarinin kimyasal yapısı (25)

Bu grup ilaçlar ya 4 hidroksi-coumarin ya da 1,3-indanedione türevidir. İndanedion türevleri ağırlıklı olarak Avrupa'da, Coumarin türevleri ülkemizde ve ABD'de kullanılmaktadır. Faktör II (FII), FVII, FIX, FX ve doğal antikoagulan proteinler olan protein C ve protein S'in karaciğerde sentez sonrasında işlevsel rol kazanması için K vitaminine gerek vardır. Karaciğerde sentezlendikten sonra, moleküllerin amino terminal kısımlarındaki glutamik asit residülerinin gama karboksilasyonuna ihtiyaç vardır. Gama karboksilasyon için, indirgenmiş K vitamini bir koenzim olarak rol oynamaktadır. İndirgenmiş K vitamininin oluşumunu sağlayan enzimler ise, vitamin K epoksid redüktaz ve vitamin K redüktazdır.

Varfarin bu enzimleri inhibe ederek indirgenmiş vitamin K oluşumunu azaltır. İndirgenmiş vitamin K olmayınca, karaciğerde sentezlenen bu faktörler gama karboksillenemeyecek ve işlevsel faktörler şeklini alamayacaklardır. İşlevsel olmayan faktörler membran fosfolipidlerine kolaylıkla bağlanamayacak ve gerek pıhtılaşmada ve gerekse antikoagülasyonda rol oynayamayacaklardır (26).

Varfarin başlıca albumin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Biyolojik olarak aktif kısım ise serbest kısmıdır.

Varfarinin farmakokinetik özellikleri ve bireylerarası doz değişkenliği: Oral antikoagülan ilaçlarla tedavide daima hatırdta tutulması gereken nokta, ilaca karşı kişinin verdiği yanıtta ki değişkenliğin büyük olmasıdır. Bunun ana nedeni, ilaçların farmakokinetiğinin kişiler arasında fazla değişkenlik göstermesidir. Bir grup hastada bu ilaçlardan biri ile yapılan bir incelemede, belirli bir etki (protrombin düzeyinin normalin %10-20si arasında tutulması) oluşturmak için hastalara verilmesi gereken günlük dozun en düşük değeri ile en yüksek değeri arasında yaklaşık 4 kat fark bulunmuştur. Değişkenliğin çeşitli nedenleri vardır. Varfarinin oral biyoyaralanımı %90'ın üstündedir ve oldukça fazla değişkenlik gösterir. Bu ilaçlar, karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilirler. Enzimlerle yıkılma hızları bireyler arasında fazla değişkenlik gösterir (27). Biyotransformasyonları karaciğerde cytochrome P2C9 (CYP2C9) ve daha küçük bir oranda CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4 ve CYP2C19 enzimleri tarafından yapılır (28). Son bulgular CYP2C9 ve vitamin K epoksit redüktaz kompleksi subünit 1 (VKORC1) gen polimorfizmlerinin varfarinin farmakokinetik ve farmakodinamiğinde önemli etkisi olduğunu göstermiştir (29). VKORC1, K1 vitamininin okside formundan indirgenmiş hidrokinon formuna dönüşümü için gerekir ve varfarinin yeni keşfedilen bir hedefidir (30-2). CYP2C9 ve VKORC1 belirgin genetik polimorfizm gösterir. Ayrıca bazı kimselerde genetik kaynaklı ilaç rezistansı durumu bulunmuştur. Bu özellik ve gözlemlerden anlaşılacağı üzere, oral antikoagülanlarla tedavi sırasında doz, hastada elde edilen yanıtı göre bireyselleştirilmelidir.

Varfarin ve diğer kumarin türevi oral antikoagülanlar, plazmada albüminlere oldukça yüksek oranlarda bağlanan asidik ilaçlardır. Örneğin varfarin %97-98 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Bu bağlanma nedeniyle biyotransformasyon ve itrafları görece yavaş olur. Oral antikoagülanlar süt içinde emziren bebeğe geçebilir.

Varfarinin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (37 saat) ve fazla değişkenlik gösterir.

Varfarin rasemik bir karışımdır. S ve R izomerlerinden oluşur. S izomeri R izomerine göre 4-5 kez daha güçlü etkinlik gösterir. Sodyum varfarin mide-barsak kanalından çabuk absorbe olur. Karaciğerde daha önce belirtilen P450 sitokrom enzim türleri tarafından hidroksillenerek inaktive edilir (27).

Varfarin güçlü antitrombotik etkiye sahip bir ilaçtır. Örneğin, atrial fibrilasyonu olan hastalarda iskemik inme sıklığını %70 oranında ve düşük riskli derin ven trombozlu hastalarda ise tekrarlama olasılığını %90 oranında azaltmaktadır. Ancak varfarin kullanımını kısıtlayan önemli faktörler; etki başlangıcının geç oluşu, pek çok ilaç ve diyetel faktörden etkilenmesi, laboratuvar izleminin gerekliliği, antikoagulan tedavi başlangıcında düşük olabilen protein C ve S değerlerinin daha da düşebileceğinden warfarine bağlı deri nekrozları görülebileceğidir (33).

Varfarin tedavisine bağlı kanama antikoagulan tedavinin derecesi ile ilişkilidir. Atrial fibrilasyonlu olguda İNR değeri 4'ün üzerinde iken risk artmaktadır (34). Varfarin kullanan olguda tablodakilerin varlığında kanama riski artmaktadır (35-7).

Varfarin kullanımında kanama riskini arttıran başlıca faktörler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Varfarin kullanımında kanama riskini arttıran başlıca faktörler

Yaş >75
Hipertansiyon (Sistolik 180 mmHg, diastolik 100 mmHg üzeri olması)
Alkolizm, karaciğer hastalığı
İlaç uyum yetersizliği
Kanama lezyonları varlığı (Gastrointestinal kan kaybı, peptik ülser, intrakranial kanama)
Pıhtılaşma defektleri, trombositopeni
Non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı
İNR düzeyinin düzensiz seyretmesi ve İNR'nin 3'ten büyük olması

Varfarin teratojenik etki nedeniyle gebelikte kontrendikedir.

Varfarinin klinik kullanımı: 1920’lerde özel bir yonca çeşidini yiyen sığırlarda kanama oluşması üzerine Campbell ve Link (3) tarafından bishidroksikumarin izole edilerek sentetik türevi olan varfarin kullanıma girmiştir. 1970’lerde eşlik eden kanama komplikasyonları yüzünden tedirginlik yaratsa da, protrombin zamanı (PZ) testlerinin İNR ile standardizasyonu sonrasında tekrar güvenle kullanıma girmişlerdir. Ticari olarak varfarin levo ve dekstro rasemik şekillerde bulunur ve yarılanma ömrü 36 saattir. Tedavi edici konsantrasyonu 2 mg/ml olup asıl işlevsel etkinliği koagülasyon testi olan PZ ile kontrol edilir.

Varfarin tedavisini izlemede en yaygın kullanılan laboratuvar testi protrombin zamanıdır (PZ). Bu test faktör II, VII, IX ve X aktivitesine duyarlıdır. PZ’yi ölçmek için kullanılan farklı doku tromboplastinleri, vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerine duyarlılıkta ve varfarine cevapta değişiklikler gösterir. Kullanılan tromboplastine göre, PZ’nin terapötik aralığı kontrolün 1,25-2 katı arasında değişir. Standardizasyonu sağlamak amacıyla Dünya Sağlık Örgütü’nce insan beyin tromboplastininden elde edilen uluslararası bir referans tromboplastini geliştirilmiş ve PZ’nin, İNR olarak tanımlanması önerilmiştir. Venöz tromboembolizmde tedavi aralığı 2-3 arasında bir İNR değeridir [$INR = \frac{\text{ölçülen PZ}}{\text{kontrol PZ}}$ ısı , ISI=International Sensitivity Index] (24).

Laboratuvar kontrolü: Protrombin zamanı vitamin K bağımlı üç koagülasyon faktörünün (FVII, X, protrombin) aktivitesini ölçerse de, en çok FVII’ye duyarlıdır. Bu faktörlerin yarı ömürlerinin farklı olmasından dolayı varfarin etkinliğinin başlaması 4-5 günü bulur. Tedaviye yüksek dozda başlamanın tedaviye hiçbir katkısı yoktur, aksine varfarinle oluşan cilt nekrozuna neden olabilir. Düşük dozlardaki tedavi şekli etkili ve daha az kanama riski ile standart tedavi olarak kabul edilir. PZ ölçümünde en önemli nokta, testte kullanılan tromboplastinin, Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) standart tromboplastinine göre (International Sensitivity Index = ISI) ayarının yapılarak, İNR değerinin belirlenmesidir. ISI ayarı üretici firma tarafından bildirilmek zorundadır. Düşük doz tedavide İNR 1.6-2.0 arasında tutulur. Prostetik kalp kapağı olanlar ve tekrarlayan miyokard infarktüsü profilaksisinde İNR değerinin 2.5-3.5 arasında olması önerilir. Antifosfolipid sendromunda da İNR 2.0-3.0 arası hedef olarak önerilmektedir. Varfarin tedavisinin ilk birkaç günü süresince PZ’deki uzama esas olarak FVII düzeyindeki azalmayı yansıtırken, daha sonraları FX ve II’deki azalmayı da gösterir.

Protrombin zamanı ölçümü sitratlı plazmaya kalsiyum ve tromboplastin ilave edilerek yapılır. $\text{INR} = (\text{Hasta PZ} / \text{ortalama PZ}) \text{ ISI}$ veya $\text{Log INR} = \text{ISI} \times \log \text{gözenmiş PZ oranıdır}$. ISI = international sensitivity index = Yüksek sensitiviteli tromboplastinler (ISI yaklaşık 1:0'dır.) insan faktörü ve belli fosfolipid preparatlarından oluşurlar ve hali hazırda elde mevcuttur (24).

INR ile ilişkili sorunlar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. International normalization ratio ile ilişkili muhtemel sorunlar

Varfarin tedavisi başlangıcı ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda güvenilir değil
INR belirlenmesi ile ISI ayırıcı arasındaki ilişki
ISI değerlerindeki enstrumantasyon etkileri
İmalatçı firmalar tarafından sağlanan ISI değerlerinin az güvenilir olması
Uygunsuz kontrol plazma kullanım nedeniyle yanlış INR hesaplanması
Sitrat konsantrasyonu ile ilgili problemler, lupus antikoagülanı, tromboplastinler, düşük ISI değerleri ile etkileşim

Güvenilir bir INR için lokal ISI kalibrasyonu gerekir. Konvansiyonel WHO tipi ISI kalibrasyonu lokal merkezler için güvenilir değildir. Çünkü PZ ve gerekli tromboplastin IRP'sinin aynı anda yapılması gerekir. Tromboplastin International Reference Preparation (IRP) gerekli ISI belirlenmesinde kanıtlanmış bir metottur.

Varfarin tedavisinin ilk birkaç gününde protrombin zamanı esas olarak FVII'nin baskılanması ile ilgili eşik düzeylerine tedavi başladıktan yaklaşık bir hafta sonra ulaşılır. Anlaşılacağı gibi bu düzeylere büyük bir yükleme dozu uygulanarak ulaşılamaz. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ya da düşük vitamin K deposu olan hastalar yüksek yükleme dozlarına hassas olduğundan küçük başlangıç dozları kullanımı tercih edilen yaklaşımdır.

Varfarin tedavisinde doz-cevap ilişkisi bireyler arasında büyük değişiklikler gösterir. Bu nedenle aşırı ya da düşük dozdan kaçınmak için hastalar dikkatle monitörize edilmelidir. Yaşlı hastalar varfarin tedavisine daha hassas olduklarından daha büyük dikkat gereklidir. Varfarin tedavisinin kontrendike olduğu hasta grupları; uyumsuz hastalar, belirgin karaciğer hastalığı olanlar, merkezi sinir sistemi ve göz operasyonu geçirenler ve gebelerdir. Varfarin

kesilmesini takiben, verilen doza bağı olarak antikoagulan etkiler 2 ila 7 gün içerisinde ortaya çıkar. Hızlı etki istendiği zaman heparinin en az 4 gün süreyle varfarin ile birlikte verilmesi gerekir.

Ortalama olarak günde verilen 5 mg varfarin 4-5. günlerinde İNR'yi 2'ye yükseltir. Heparin tedavisi İNR değeri terapötik seviyeye eriştiğinde kesilir. Bu amaçla 24 saat arayla iki ölçüm yapılmalıdır. Bazı hekimler acil durumlarda 7.5-10 mg gibi yüksek dozları tercih edebilirler. Yaşlılarda, beslenmesi bozuk ve karaciğer hastalığı olanlarda ve kanama riski yüksek olanlarda başlangıç dozu 5 mg dan düşük olabilir.

Uzun süreli varfarin alan bazı hastalarda tedaviyi sürdürmek zor olabilir, çünkü bu hastalar doz-cevap ilişkisinde beklenmeyen dalgalanmalar gösterebilirler. Bu beklenilmeyen dalgalanmalar bir çok nedene bağı olarak ortaya çıkabilir ki, bunlar arasında; PZ testinde yanlılıklar, vitamin K1 alımında değişiklikler, varfarin metabolizmasında değişiklikler, K1 vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin sentezinin birlikte kullanılan ilaçlar tarafından etkilenmesi sayılabilir.

Bireyler bu ilacı yavaş ya da hızlı metabolize ettiklerinden doz durumu bireyselleştirilmelidir. Bu nedenle başlangıçta sık İNR takibi gerekir. Venöz tromboemboli (VTE) olaylarında İNR değerinin 2-3 arasında olması gerekirken, mekanik kalp kapağı olan hastalarda bu değerin 2.5-3.5 arasında olması gerekir. Antikoagulan etki ve varfarin doz gereksinimi stabil olduktan sonra İNR haftada bir izlenebilir. Varfarine beklenmeyen bir cevaba neden olabilecek faktörlerin, örneğin birlikte verilen ilaç tedavilerinin varlığında, İNR daha sık izlenmelidir. Diğer ilaçlar başlandığında, kesildiğinde ya da dozları değiştirildiğinde İNR ölçümlerinin sıklığı artırılmalıdır. Varfarin ile etkileşen bazı ilaçlar tablo 3 ve 4'te verilmiştir (24).

Oral antikoagulan tedavi; proksimal derin ven trombozlu veya akut pulmoner tromboembolili hastalarda en az 3 ay süreyle, idiyopatik proksimal ven trombozlu veya tekrarlayan venöz trombozlu hastalarda en az 6 ay, semptomatik baldır ven trombozu olan hastalarda en az 6-12 hafta kullanılmalıdır. Primer korunma durumlarında İNR'de sağlanan 1.3-1.8 değerleri en az aspirin kadar akut iskemik olayların önlenmesinde etkilidir. Düşük doz varfarin + aspirin bu ilaçların tek başına etkilerine göre daha etkilidir (24)

Tablo 3. Varfarin etkisini arttıran ilaçlar

İlaç	Mekanizma
Asetaminofen	Kanama potansiyelini arttırabilir. Doza bağlı etki eder. Mekanizması ?
Alkol	Aşırı alkol varfarin metabolizmasını inhibe eder, 2-3 bardak/gün etkilemez.
Amiodaron	Metabolizmayı inhibe eder. Doz azaltılması gerekebilir.
Aspirin	Düşük doz aspirin bazı durumlarda ek antikoagülasyon sağlar. 3 gr üzeri dozlar PZyi uzatır.
Selekoksib	Birlikte kanama riski artar. CYP450 C9 enzimi ile yarışır.
Klofibrat	Kombinasyondan kaçınılmalı.
Disulfiram	Varfarin metabolizmasını inhibe eder. Mümkünse kombinasyondan kaçınılmalı, beraber kullanılacaksa varfarin dozu azaltılır.
Eritromisin	Varfarin metabolizmasını inhibe eder. Kombinasyon yapılacaksa varfarin dozu yarıya indirilir. Diğer makrolidler PZ'yi uzatırsa da, bu durum tam olarak incelenmemiştir.
Gemfibrozil	Mekanizma bilinmiyor.
Heparin	aPTZ'yi uzatır.
İndometazin	Trombosit agregasyonunu inhibe eder. Kanama riskini artırır.
İzoniazid	Mekanizma bilinmiyor. Varfarin metabolizmasını inhibe eder (muhtemelen yavaş asetilatörlerde).
Lovastatin	Varfarin dozu azaltılması gerekebilir.
Metronidazol	Metabolizmayı inhibe eder. Kombinasyondan kaçınılamıyorsa varfarin dozu %50 azaltılır.
Omeprazol	Varfarin metabolizmasını inhibe eder.
Fenilbutazon	Varfarin metabolizmasını inhibe eder. Varfarinin proteine bağlanmasını değiştirir.
Fenitoin	Başlangıçta varfarin metabolizmasını inhibe ederse de daha sonra metabolizmayı indükler. İNR yakından takip edilmelidir.
Propranolol	Önemsiz.
Kinidin	Varfarin dozu azaltılması gerekebilir.
Kinolonlar	Varfarin metabolizmasını inhibe eder. Kombinasyondan kaçınılamıyorsa varfarin dozu %50 azaltılır.
Rofekoksib	Rofekoksib başlangıcında ya da değiştirildiğinde İNR sıkı bir şekilde takip edilmeli.
Sulfinpirazon	Varfarinin proteine bağlanmasını değiştirir. Varfarin metabolizmasını inhibe eder. Antitrombositler etki gösterir. Kombinasyondan kaçınılamıyorsa varfarin dozu azaltılır.
Sulfonilüreler	Varfarinin protein bağlanmasını değiştirir. Kombinasyondan kaçınılamıyorsa varfarin dozu azaltılması gerekebilir.
Tetrasiklin	Bağırsakta bakterilerin K vitamini üretimini etkiler. K vitamini alımı normalse genelde kombinasyonu güvenli.
Simetidin	Varfarin metabolizmasını inhibe eder ve varfarinin protein bağlanmasını uzatır. Varfarin dozunun azaltılması gerekebilir.
Trimetoprim-sulfametoksazol	Varfarin metabolizmasını inhibe eder. Kombinasyondan kaçınılamıyorsa varfarin dozu %50 azaltılır (Trimetoprimin tek başına varfarin ile etkileşimi yoktur).

Tablo 4. Varfarin etkisini azaltan ilaçlar

İlacın türü	Mekanizma
Antiasidler	Gastrointestinal sistem absorpsiyonunu engeller. Bu nedenle varfarin ya antiasitten önce ya da 4 saat sonra verilmeli.
Barbituratlar	Varfarin metabolizmasını hızlandırırlar. Varfarin dozunu birkaç haftadan sonra arttırabilirler.
Karbamazepin	Varfarin metabolizmasını arttırırlar. Dozu birkaç haftadan sonra arttırabilir.
Kolestiramin Kolestipol	Bağırsakta varfarine bağlanır ve total absorpsiyonu inhibe eder. Kombinasyondan varfarin ya 2 saat önce ya da 6 saat sonra verilir.
Siklosporin	Bilinmeyen mekanizmalarla varfarini inhibe eder. Gerektiğinde varfarin dozu arttırılabilir.
Dikloksasilin	Varfarin metabolizmasını hızlandırır. Gerekiyorsa varfarin dozu arttırılır.
Östrojen, oral kontraseptifler	Östrojen koagulasyon faktörlerini indükler. Östrojen pıhtı oluşumunu arttırır ve varfarin etkisini azaltır.
Nafsilin	Varfarin metabolizmasını hızlandırır. Gerektiğinde varfarin dozu arttırılır.
Rifampin	Varfarin metabolizmasını hızlandırır. Gerektiğinde varfarin dozu arttırılır.
Fenitoin	Tablo 3’de belirtildiği gibi.
Sukralfat	Varfarin absorpsiyonunu değiştirir. Genelde varfarin dozunu değiştirmek gerekmez.
Vitamin K	K vitamini varfarin etkinliğini azaltır. K vitamini alımındaki değişikliklerden kaçınmak gerekir.

Tedavi süresi: İdiyopatik venöz trombozlu hastalarda, tekrarlayan venöz trombozlu hastalarda ya da risk faktörlerinin sürmesi durumunda tedavi 3 aydan fazla olmalıdır. Tekrarlayan tromboembolilerde, iki emboli atağı sonrası bir yıl süreyle, üç atak söz konusu ise yaşam boyu antikoagülan tedavi gerekir. Metastatik kanserli ya da yok edilemeyen risk faktörü olan hastalarda tedavi süresiz olarak devam etmelidir.

Yüksek dozlarda varfarin tedavisine başlanmasının bazı sakıncaları vardır ki, bunlar arasında özellikle ilk 36 saat içerisinde protein C düzeyinde azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan aşırı koagülasyon ve geçici hiperkoagülabl durum en önemlisidir. Günde verilen 5 mg’lık yükleme dozlarının 10 mg/günlük dozlara göre daha az oranda aşırı koagülasyona neden olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan varfarinin başlangıçtaki yüksek dozları FVII düzeyinde azalmaya yol açar ve bu durum FII düzeyinde azalmayı indükleyerek tam antitrombotik etkiden önce İNR’nin uzamasına neden olabilir. Bu durum varfarin tedavisi ile birlikte ilk 4-5 gün heparin tedavisinin verilmesi ile önlenabilir (24).

Varfarinin inhibe ettiği faktörlerin bazıları üzerine olan etkileri geç ortaya çıktığı için ilk birkaç gün içerisinde etkiler tam olarak ortaya çıkmaz. Aktif trombozlu ya da tromboz

açısından yüksek riskli hastalarda varfarin başlanırken mutlaka tedavi öncesi heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinler gibi başka bir antikoagulan kullanılmalıdır.

Uzun süreli varfarin tedavisi için endikasyonlar Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Uzun süreli varfarin tedavisi için endikasyonlar

Malinite ile ilişkili venöz tromboemboli (Trousseau sendromu)	
Kalıtsal trombotik bozukluklara bağlı tekrarlayan venöz tromboemboli	FV Leiden mutasyonu Protrombin 20210 gen mutasyonu Antitrombin yetmezliği Protein C, S yetmezliği Hiperhomosisteinemi Disfibrinojenemi Plazminojen yetersizliği ve plazminojen aktivasyon bozuklukları
Kazanılmış trombotik hastalıklar	Nefrotik sendrom Antifosfolipid antikor sendromu
Diğer nedenler	

Varfarin tedavisi takip ilkeleri:

- Doz-cevap ilişkisi en iyi olarak ilaç alımı ve test arasında 16 saat olduğunda elde edilir.
- İNR için plazmaya %3.2 sitrat eklenmeli.
- Heparin ve lupus antikoagulanı beklenenden uzun İNR’lere sebep olabilir.

Hastane dışında varfarin tedavisi güvenli olmayan hastalar için bireysel kanama riskinin değerlendirilmesine yardımcı bazı takip risk faktörleri vardır. Ancak takip edilmeyen hastalardaki kanama riskini inceleyen herhangi bir yayın da yoktur. Bu yüzden varfarin kontrendikasyonlarına dikkat edilerek ve kanama risk faktörleri esas alınarak uygun hastalara varfarin verilmesi gerekir.

Varfarin tedavisi güvenli olmayan seçilmiş hastalardaki kanama riski ile ilişkili risk faktörleri ise;

- Yaş $\geq$ 65
- İnme öyküsü
- Gastrointestinal sistem (GİS) kanama öyküsü

- Geçirilmiş miyokard infarktüsü, Hematokrit < %30, kreatinin > 1,5 mg/dl, ya da eşlik eden hastalık olarak diabetes mellitustur (24, 35-7).

Varfarin dozu: İlacın dozu hastanın vitamin K'yı diyetle alımı ve depolaması, karaciğer fonksiyonu, eşlik eden tıbbi hastalık ve ilaç uygulamalarıyla etkilenir (Tablo 3, 4). Standart dozları 2-3 gün 5-10 mg/gün, ardından PZ ile ayarlanmış günlük miktar şeklindedir. Karaciğer hastalarında ve gen mutasyonlularda doz değiştirilir. Barsakta vitamin K sentezleyen florayı ortadan kaldıran geniş spektrumlu antibiyotikler verilenlerde duyarlılık artar.

Heparinle birlikte (1-2 gün) varfarine başlanmasının erken taburcu etme, düşük heparin trombositopeni riski, uygun diyet sağlanması gibi birçok avantajı vardır. Bazı hastalarda uygun tedaviyi sürdürmek için çok yüksek doz gerektiğinde (≥ 50 mg/gün), varfarin direncinden bahsedilir. Alternatif olarak kontrollü dozlarda cilt altı heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılabilir. Diğer taraftan varfarin tedavisi sırasında hastayla ilişkili risk faktörleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Varfarin tedavisi sırasında daha esnek davranılabilecek durumlar ise;

- Haftalık doz saptanana kadar günlük İNR'ye göre varfarin verilir.
- Verilen ilaçla İNR oluşumu arasında 16 saat olduğunda elde edilen İNR ile saptanan doz en iyisidir.
- 80 kg'dan fazla ise 7,5 mg varfarin verilir.

Tedavide dikkat edilmesi gereken durumlar:

- Yükleme dozundan ve hızlı varfarin indüksiyonundan kaçınılmalıdır.
- Tek bir İNR değeri hedef değer olarak kullanılmalı ve bu değer de endikasyona spesifik olmalıdır.
- Varfarin kullananlarda kanama riskinde önemli artış İNR>4 olduğunda başlar.
- 1 ya da daha fazla risk faktörü varsa risk daha da artar.
- İNR < 1,7 ise belirgin tromboembolizm artışı vardır.
- Hastaların çoğunda cerrahiden 4 gün önce varfarin kesilmesiyle İNR'nin ≤ 1.2 olması sağlanır.
- Bitkisel ürün kullanımı varfarine İNR yanıtını değiştirebilir.
- K vitamini içeren gıdalar varfarine İNR cevabını değiştirebilir.
- Direkt trombin inhibitörleri (hirudin, argatroban) ve heparin İNR'yi etkiler.

- Bazı kanserlerde ve lupus antikoagülanı varlığında hedef İNR daha yüksek tutulmalıdır (24).

Tablo 6. Varfarin tedavisinde hastaya bağlı risk faktörleri

Yaş	>65
Kardiyak nedenler	Hipertansiyon, atrial fibrilasyon
Endokrin nedenler	Diyabetes Mellitus
Gastrointestinal sistemle ilişkili nedenler	Gastrointestinal sistem kanama öyküsü, hepatik yetersizlik, aktif peptik ülser
Hematolojik nedenler	Anemi (Hematokrit<%30), trombositopeni (<50000/mm ³) Disfonksiyone koagulasyon defekti, altta yatan malignite
Nörolojik nedenler	İnme öyküsü, demans, kognitif yada psikolojik bozukluk
Nefrolojik nedenler	Böbrek yetmezliği
Travma	Yakınlarda travma, düşme öyküsü (geçen yılda 3'ten fazla düşme)
Alkol	Aşırı alkol alımı
İlaç ve diğer	Nonsteroidal antiinflatuar ilaç kullanımı, homeostazı etkileyen doğal ürünlerin kullanımı

Uzun süreli varfarin tedavisi sırasında cerrahi uygulanacaklarda yaklaşım:

- Operasyondan 5 gün önce varfarin kesilip, 10000 Ü cilt altı heparin 12 saat arayla 5 gün uygulanır ve son doz operasyondan önceki akşam yapılır (bazen daha yüksek doz 17500 Ü/12 saatte bir). Preoperatif PZ ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) normal veya hafif artmış olmalıdır. Postoperatif 6-8 saat sonra deri altı heparin uygulamasına devam edip oral alım başlayınca tekrar varfarine devam edilir.
- Akut arterial veya venöz tromboembolinin ilk üç ayı içinde cerrahi operasyon uygulanacaklar dışında preoperatif heparin gerekmez. Hasta postoperatif oral almaya başlayıncaya tekrar varfarine devam edilebilir (24).

Varfarin tedavisi için önerilen tedavi aralıkları:

Endikasyon:

Düşük yoğunluklu tedavi (İNR 1.6-2.0)

- Venöz tromboemboli profilaksisi (yüksek riskli cerrahi)
- Sistemik embolizmin önlenmesi
- Organik kalp kapakları
- Kalp kapak hastalıkları

Orta yoğunluklu tedavi (İNR 2.0-3.0)

- Tekrarlayan akut miyokard infarktüsü önlenmesi
- Antifosfolipid antikorlarla birlikte seyreden trombozların tedavisi
- Akut miyokard infarktüsü
- Venöz tromboembolizm tedavisi
- Atrial fibrilasyon

Yüksek yoğunluklu tedavi (İNR 3.0-3.5)

- Prostetik mekanik kalp kapakları
- (25).

Varfarin tedavisine başlanması:

Ortalama günlük doz tekniği:

- Günde 5 mg varfarin ve 2-3 dozda bir İNR kontrol. Tiroid disfonksiyonlu, karaciğer hastalıklı, düşük albuminli, yaşı 75'ten büyük hastalar, İNR'si yüksek hastalarda başlangıç dozu daha düşük tutulmalıdır.
- Daha önce varfarin kullananlarda, eski doz ile devam edilmelidir.
- Altta yatan koagülopatiyi dışlamak için başlangıç İNR'si ölçülmelidir.
- İlk dozdan sonra İNR>2 ise doz yarıya düşülmeli, daha hızlı İNR yükselişinin nedeni araştırılmalıdır.
- Stabil antikoagülasyon 6-12 günler arasında sağlanır, bu süre obezlerde ve yaşlılarda biraz daha uzun sürebilir.

İdame dozu: Varfarin dozunu ayarlarken, varfarin duyarlılığının tespiti, yaş, hasta kompliyansı, alınan diğer ilaçlar, vücut kitlesi, alkol, beslenme, diyet ve diyet değişiklikleri,

aktivite ırk ve laboratuvar sonuçlarını kapsayan çeşitli durumlar dikkate alınmalıdır (Tablo 7, 8). Tedavi sırasında;

- Haftalık yüzdesine ne kadar artış yapılmalıdır ?
- Anormal değerlerin nedeni araştırılmalıdır.
- %15'lik doz ayarlaması ile yaklaşık İNR değişikliği 1 civarındadır.
- Stabil İNR düzeylerine 3 haftaya kadar bir sürede ulaşılabilir.
- İNR değerlerinden $\pm 0,5$ değerler sıkı takip edilmeli, 7 gün içinde İNR tekrarlanmalıdır.
- Takip eden 2 hafta İNR değerleri istenen sınırlardaysa kontrol aralığı 2 haftaya uzatılabilir.
- Stabil İNRlerde takip aylık yapılabilir, ama bu süre 6 haftayı geçmemelidir. Varfarini agonist ve antagonist yönde etkileyen tıbbi durumlar Tablo 7 ve 8'de verilmiştir (24).

Tablo 7. Varfarini agonist yönde etkileyen tıbbi durumlar

İleri yaş	Hipertiroidizm
Karaciğer hastalıkları	Malnütrisyon
Safra sistem hastalıkları	Vitamin K eksikliği
Kalp yetmezliği	Kanser
Malabsorbsiyon	Kollajen doku hastalığı
Ateş	Diyare - steatore

Tablo 8. Varfarine antagonist yönde etkileyen tıbbi durumlar:

Diyetle aşırı vitamin K alımı
Doğuştan varfarin direnci
Hipotiroidizm
Nefrotik sendrom

Varfarinin yan etkileri: Varfarin kanama komplikasyonu riski heparinden farklı olarak, antikoagülan etki yoğunluğuyla direkt bağlantılıdır. Kanama riski protrombin zamanı ya da İNR'deki aşırı uzama ile korelasyon gösterir. Bu nedenle düşük yoğunlukta varfarin tedavisi kullanılarak, klinik yararda kayıp olmaksızın kanama komplikasyonları azaltılabilir.

Kanama: Antikoagülan tedaviye bağlı kanamalarda yaklaşım, kanamanın yeri ve ciddiyeti, laboratuvar test sonuçları ve tekrarlayan tromboembolizm riskine göre

belirlenmelidir. Antikoagulan tedavi kesilmeli, kanamayı durdurmaya yönelik lokal önlemler alınmalı, gerekirse vena kava filtereleri takılmalıdır. Acil tedavi gerekliyse vitamin K, taze donmuş plazma ya da aktive veya aktive olmamış protrombin kompleks konsantreleri uygulanmalıdır. Taze donmuş plazma daha hızlı etki gösterir, ancak ömrü kısadır. Vitamin K kullanımı yarı ömrünün uzun olmasından dolayı hastanın tekrar antikoagulasyonunu zorlaştırabilir.

Kanama, antikoagulasyon derecesiyle direkt ilişkilidir. Yüksek doz tedavi alanlarda ve İNR değeri 4'ün üzerinde olanlarda risk 5 kat artar. Yüksek riskli hastalarda düşük İNR değerlerinde de artar. Kanama riski endotel kaynaklı bir antitrombotik hücre yüzey glikoproteini olan artmış trombomodulin düzeyleri ile de yakın ilişki göstermektedir. Ayrıca eşlik eden yapısal bozukluklar (GİS lezyonu, hipertansiyon, renal hastalık ve serebrovasküler hastalık) riski artırır. Düşük yoğunlukta tedavi sırasında kanama riski %1 iken, antitrombositer tedaviler de riski artırır. Kanama halinde uygulanacak strateji varfarin tedavisinin süresi, kanama ciddiyeti ve İNR artışıyla belirlenir (24).

Varfarinin kullanılmaması gerekli durumlar Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9.Varfarinin kullanılmaması gerekli durumlar

Aktif kanama
Aktif peptik ülser
Bilinen pıhtılaşma bozukluğu
Trombositopeni ($50000/\text{mm}^3$ altında) ya da trombosit disfonksiyonu
Geçirilmiş hemorajik inme
Psikolojik, sosyal uyumsuz ve güvensiz hastalar
Demans ve ciddi kognitif bozukluk
Düşme hikayesi (önceki yıl içinde 3 kez ya da tekrarlayan travmalı düşme)
Aşırı alkol alımı
Kontrolsüz hipertansiyon ($>180/100$ mmHg)
Günlük NSAİİ kullanımı
Planlanmış invaziv girişim ya da majör cerrahinin varlığı

Tablo 10. Varfarine bağlı fazla doz uygulamasının düzeltilmesi (24)

Kanama şiddeti	İNR	Vitamin K	TDP/PKK	Varfarin	Sonraki İNR
Ciddi kanama yok/ Acil cerrahi yok	<5	Hayır	Hayır	Ayarlı doz	
	5-8.9	Oral 1-2.5 mg	Hayır	Ayarlı doz	Gelecek gün
	9-20	Oral 3-5 mg	Hayır	Ayarlı doz	6-24 saat
	>20	10 mg yavaş IV infüzyon	TDP	Ayarlı doz	TDP'yi takiben
Ciddi kanama	9.0'a kadar	2.5 mg	TDP veya PKK	Atla	6-24 saat
	9-20	5 mg	TDP veya PKK	Atla	6-24 saat
	>20	10 mg yavaş IV infüzyon	TDP veya PKK	Atla	6-24 saat

TDP:Taze dondurulmuş plazma, **PKK:** Protrombin kompleks konsantreleri.

Yukarıdaki Tablo 10'da aşırı doza bağlı durumlarda izlenebilecek yol gösterilmiştir. Minör kanama varlığında (çürük, mikroskopik hematüri) ve İNR<5.0 ise; İNR istenen aralığa inene kadar varfarin kesilip, daha sonra doz azaltılarak varfarine devam edilir. Majör visseral kanama mevcut, ancak hayatı tehdit etmiyorsa; 10 mg vitamin K ciltaltı yapılır. Majör visseral kanama ile birlikte hayati tehlike mevcut ise; varfarin tedavisinin mutlaka sürdürülmesi gerekiyorsa 4-5 ünite taze dondurulmuş plazma (TDP) veya protrombin konsantresi verilir. İNR 5-9 arasında, ancak klinik olarak kanama yoksa; 1-2.5 mg K vitamini yapılır. İNR 9-20 arasında ise ve klinik kanama yoksa 3-5 mg K vitamini oral olarak verilir ve 12-24 saat aralarla İNR'ye göre takip edilir. İNR değeri > 20 ise 10 mg yavaş bir şekilde intravenöz K vitamini infüzyon şeklinde uygulanır, gerektiğinde 12 saat ara ile tekrarlanabilir. Ciddi kanama durumlarında ise Tablo 10'daki İNR değerine göre oral veya intravenöz infüzyon şeklinde K vitamini veya taze dondurulmuş plazma ve protrombin kompleks konsantreleri uygulanmalıdır. Varfarine bağlı lokal kanama durumlarında basınç uygulama, jelatin sprey ve topikal trombin uygulaması yapılabilir. Ayrıca traneksamik asit ve aminokaproik asit de uygulanabilir (24,25).

Antibiyotik ile tedavi edilen hastalarda, vitamin K desteği yapılmaksızın uygulanan intravenöz sıvı tedavisinde, yağ malabsorbsiyonu durumlarında diyetle K1 vitamini alımı yetersizliğinde varfarinin etkisi potansiyelize edilir. Karaciğer disfonksiyonunda pıhtılaşma

faktörlerinin sentezinin bozulmasından dolayı varfarine cevap artar. Hipertiroidizm ve ateş gibi hipermetabolik durumlar K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin katabolizmasını arttırarak varfarin cevabını arttırır.

Varfarin tedavisi ile ilgili kanama durumlarında K vitamini verilecekse;

- Ayaktan hasta ise oral K vitamini (1-2,5 mg) en uygun olmalıdır.
- Subkutan K vitamini İNRde beklenmeyen miktarda düzelmeye neden olabilir.
- Hastane şartlarında (hasta ve oral alamıyorsa) intravenöz K vitamini tercih edilir.

Anaflaksiden kaçınmak için 50 ml dekstroz (%5) içerisinde 30 dakikada verilmelidir.

- İntramusküler K vitamini uygulamasından kaçınılmalıdır.

Eğer ciddi oranda bir kanama olduğunda oral veya cilt altı vitamin K gerekli olabilir. Prostetik kapak takılan hastalarda hayati tehdit eden bir intraserebral kanama olmadıkça kapak trombüs riskinden dolayı K vitamininden sakınmak gerekir. K vitaminine cevap vermeyen hastalarda alternatif tedaviler arasında;

- Faktör II, IX ve X içeren protrombin konsantrelerinin verilmesi
- Taze dondurulmuş plazma (15 ml/kg)
- Tam kan verilmesi sayılabilir.

Hastalar K vitamini yapıldığı ve varfarini kestikleri dönemde mutlaka heparintedavisine alınmalıdır. Eğer K vitamini ile 24 saat içinde tablo düzelmeyorsa, karaciğer hastalığı veya disemine intravasküler koagülasyon (DİK) gibi eşlik eden hastalıklar düşünülmelidir. Bazı kemirgenleri yiyenlerde uzun etkili K vitamini antagonistleri (süper varfarin) alınacağından tekrarlayan masif dozda K vitamini (≥ 100 mg/gün) uygulanmalıdır (24,25).

Varfarin intoleransı: Varfarin genelde iyi tolere edilir . Yan etkileri arasında alopesi, GİS rahatsızlığı, döküntü, karaciğer fonksiyon bozukluğu vardır. Alternatif olarak anisindion 50-250 mg/gün dozda kullanılır. Ancak miyelosupresyon, dermatit, sarılık potansiyeli nedeniyle hematolojik kontrol gerektirir. Varfarin gibi PZ ve İNR ile kontrol edilebilir. Diğer alternatifler kontrollü doz cilt altı heparin ve DMAH'dir. Anisindionun uzun vadede avantajı daha az osteoporoz yapmasıdır.

Varfarin embriyopatisi: İlk trimesterde varfarin alan hamilelerde vitamin K bağımlı osteokalsin adlı kemik matriks proteini sentezlenemediğinden daha çok kemik ile ilgili diğer anormallikler oluşur. Varfarin gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kullanıldığı zaman

fetüs merkezi sinir sisteminde optik atrofi, mikrosefali, mental retardasyon, spastisite vehipotoni gibi anormalliklere neden olabileceği ileri sürülmektedir. Bu olayların tekrarlayan serebral mikrohemorajilere bağlı olduğu düşünülmektedir. Fetüsün enzim sistemlerinin yeteri kadar gelişmemiş olması ve relatif olarak düşük K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktör düzeyleri fetüsü varfarinin antikoagülan etkilerine anneye göre daha yatkın hale getirdiği kabul edilmektedir. Dolayısıyla hamilelikte kontrollü doz cilt altı heparin ve DMAH kullanılabilir.

Varfarinle oluşan deri nekrozu: Tedavinin ilk haftalarında ve özellikle heparinsiz yükleme dozu başlananlarda ortaya çıkar. Bu durumdaki bir çok hastada heterozigot protein-C defekti vardır, ancak şart değildir. Varfarine bağlı protein-C seviyesindeki hızlı azalma sonucu hiperkoagulabilite ve tromboz oluşur. Benzer durum protein-S defekti olanlarda da görülebilir. Klinik olarak belirli vücut alanlarında (göğüs, karın, uyluk, penis)eritematöz yamalarla başlayıp, iyi sınırlı, kabarık cilt lezyonu oluşturan, biyopside cilt damar nekrozunun gözlendiği ve bazen amputasyon/plastik cerrahi gerektiren bir tablodur. Hastalarda varfarin derhal kesilerek, heparinize edilmeli ve vitamin K uygulanmalı, protein-C ve S defekti araştırılmalıdır.

Mor başparmak sendromu: Aterosklerotik hastalarda varfarinle ortaya çıkan ateroembolik olaylara bağlı iskemik ayak (mor başparmak), livedo retikülaris, gangren, abdominal ağrı veya renal infarktlar oluşmasıdır. Böbrekler, pankreas, dalak ve karaciğer gibi visseral organlar etkilenebilir. Varfarinle oluşan cilt nekrozundan cilt biyopsisinde kolesterol embolilerinin görülmesiyle ayrılabilir. Tedavide varfarin kesilmelidir (24).

UZUN DÖNEM ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ KULLANIM ALANLARI

Heparin ile tedaviyi müteakip oral vitamin K antagonistleri ile antikoagülasyon akut derin ven trombozu ve pulmoner embolide standart tedavidir. Ek olarak; kronik (uzun süreli) antikoagülasyon kardiyak kökenli iskemik inmeyi önlemek için yapılmalıdır. Antikoagülanlar aynı zamanda periferik yada mezenterik arteriyel trombozların tedavisinde de daha az faydalı olmakla birlikte kullanılmaktadırlar.

Heparin ile akut (kısa süreli) antikoagülasyon; akut venöz ve arteriyel tromboz ya da emboli durumunda hızla trombin üretimini ve fibrin oluşumunu engeller.

Oral antikoagülasyonlara refrakter tekrarlayıcı tromboembolisi olan hastalar, tromboembolisi olan gebeler ve DİK'li hastalar düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) ile tedavi edilebilirler.

Heparin ile kısa süreli (akut) antikoagülasyon yapılan diğer başlıca durumlar şunlardır: (38).

- Venöz tromboemboli tedavi ve profilaksisi
- Akut miyokard infarktüsü (AMİ) tedavisi
- Anstabil angina tedavisi
- Genel ve ortopedik cerrahi profilaksisi

Kronik oral (uzun süreli) antikoagülasyon yapılan başlıca durumlar şunlardır:

- Venöz tromboz tedavi ve profilaksisi
- Atrial fibrilasyon
- Miyokard infarktüsü
- Lupus benzeri antikoagülanlar
- Suni kalp kapakçığı
- Kardiyomiyopatiler

Atrial Fibrilasyon

Atrial fibrilasyon (AF) genel toplumun % 1-2'sinde görülen sık olarak rastlanılan kardiyak aritmi türüdür. 6 milyonun üzerinde Avrupalı'da bulunmaktadır ve önümüzdeki 50 yıl içinde en az iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir. AF inme riskini 5 kat artırır ve her 5 inmenin biri ile ilişkilendirilir. AF ile ilişkili inmeler sıklıkla ölümcüldür ve hayatta kalan hastalar diğer nedenlere bağlı inme geçiren hastalara oranla daha fazla sakat kalmaktadır. Sonuç olarak AF ile ilişkili inmeden ölüm riski 2 kat, tedavi maliyeti 1,5 kat artar.

Atrial fibrilasyon prevalansı yaşla artmaktadır. 40-50 yaş arası %0,5'ten az iken, 80'li yaşlarda %5-15'e çıkmaktadır. Erkekler kadınlara göre daha fazla etkilenmektedir. Beyaz olmayanların daha az etkilendiği bulunmuştur (39-43).

Atrial fibrilasyon ile ilgili inme ve sistemik emboli riski altta yatan birden fazla patofizyolojik mekanizma ile bağlantılıdır. AF'deki akım anormallikleri sol atriumda staz, sol atrial appendikste azalmış akım hızı ile ilişkilidir. Sol atrial appendiks nonvalvüler AF'nin ana kaynağıdır (>%90). Kan içeriğindeki anormallikler AF'de iyi tanımlanmıştır, inflamasyonda ve büyüme faktör bozukluklarının yanında hemostatik ve trombosit aktivasyonunda içermektedir (44).

Risk değerlendirme modellerinde hastalar yüksek, orta, düşük risk olarak sınıflandırılırlar. Geçerliliği ispatlanmış ve basit risk değerlendirme olan atrial fibrilasyon risk değerlendirme skorlamasındaki puanlama sistemi (Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme [2 puan] kelimelerinin ingilizce baş harfleri) (CHADS₂) skorlaması Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Atrial fibrilasyon risk değerlendirme skorlamasındaki puanlama sistemi (CHADS₂)

Kalp yetmezliği	1 puan
Hipertansiyon	1 puan
Yaş>75	1 puan
Diyabet	1 puan
İnme&transiskemik atak	2 puan

Bu puanlama sistemine göre inme veya transiskemik atak (TİA) öyküsü 2 puan, 75 yaş üzeri olma, diabet, hipertansiyon öyküsü veya kalp yetmezliği öyküsü olması durumuna 1er puan verilir (45).

Atrial fibrilasyon risk değerlendirme skorlamasındaki skora göre ≥ 2 puan alan hastalara eğer bir kontrendikasyonu yoksa; örneğin bir vitamin K antagonisti ile; İNR hedefi 2.0-3.0 arasında olacak şekilde antikoagülasyon yapılması önerilir.

Atrial fibrilasyon risk değerlendirme skoru 0-1 olan, daha detaylı inme riski değerlendirilmesi gereken hastalarda tromboembolizm için diğer risk faktörlerini içeren CHA₂DS₂-VASc puanlama sistemi uygulanması önerilir (46-48).

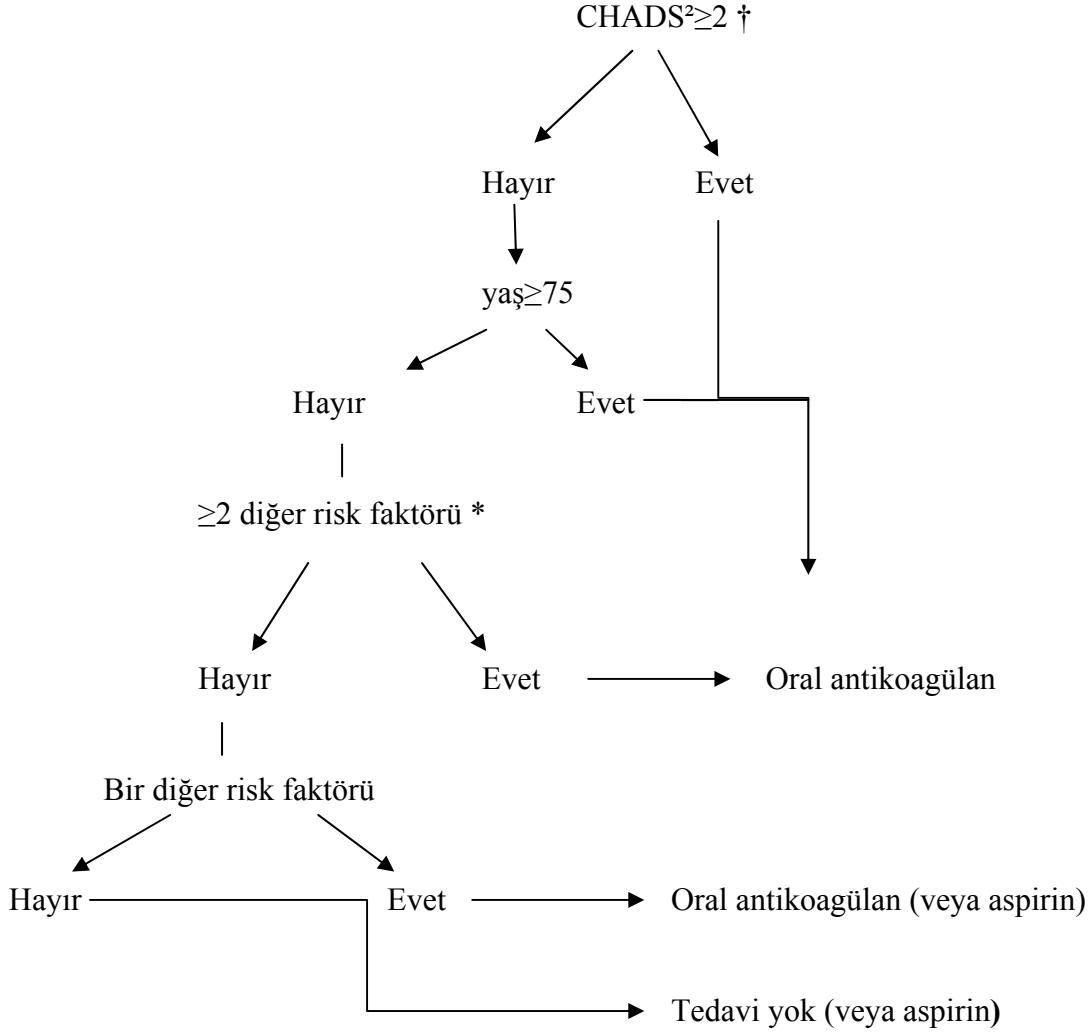
Atrial fibrilasyonlu hastalarda trombofilaksiye yaklaşım Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Atrial fibrilasyonlu hastalarda tromboprofilaksiye yaklaşım (49)

Risk kategorisi	CHA₂DS₂-VASc skoru	Önerilen antitrombotik tedavi
1 majör risk faktörü veya ≥ 2 klinikle ilgili non-majör risk faktörü	≥ 2	Oral antikoagülan
1 klinikle ilgili majör risk faktörü	1	Oral antikoagülan veya aspirin 75-325 mg/gün; tercihen oral antikoagülan
Risk faktörü yok	0	aspirin 75-325 mg/gün veya antitrombotik tedavi yok; tercihen antitrombotik tedavisiz izlem

CHA₂DS₂-VASc : Kardiyak yetmezlik, hipertansiyon, yaş ≥ 75 (iki puan), diabet, inme (iki puan)-vasküler hastalık, yaş 65–74 ve kadın cinsiyet.

Atrial fibrilasyonda inmenin önlenmesi için gereken oral antikoagülasyon için klinik akış şeması Şekil 4’te verilmiştir.



†: Konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş ≥ 75, inme/transiskemik atak/tromboembolizm (iki puan).

* Klinikle ilgili diğer non-majör risk faktörleri; yaş 65-74, kadın cinsiyet, vasküler hastalık.

Şekil 4. Atrial fibrilasyonda inmenin önlenmesi için gereken oral antikoagülasyon için klinik akış şeması

Prostetik Kalp Kapakları

Mekanik prostetik kalp kapağı bulunan hastalarda emboli riski çok yüksektir, uygun antikoagülan tedavi altındaki hastalarda bile bu oran %2–4 civarındadır (50). Emboli riski, mitral pozisyonundaki eğimli disk prostetik kapaklarında aortik pozisyonundaki kapaklara göre daha yüksektir. Emboli, mitral pozisyonundaki kapaklarda ve birden fazla kapak replasmanı olan hastalarda daha siktir (51). Tüm mekanik prostetik kalp kapağı bulunan hastalar, embolik inme ve kapak trombozuna karşı primer koruma için hedef İNR: 2.5–3.5 arasında olacak şekilde sürekli antikoagülan tedavi almalıdır.

Venöz Tromboembolizm

Derin ven trombozu: Venöz tromboembolizm, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde ortalama 1/1000 iken ileri yaşlarda bu oran 1/100'e kadar çıkmaktadır. Venöz tromboembolizmin en sık görülen klinik tablosu derin ven trombozudur. DVT'nin %85'i bacak ve pelvik venlerde, %5-6'sı ise üst ekstremitelerde yerleşiktir. Pulmoner tromboembolilerin %70'inde DVT olması, DVT'li olguların %50'sinden fazlasında PE gelişmesi nedeniyle venöz tromboemboli olarak tek bir klinikopatolojik antite kabul edilebilir. Trombozun etiyopatogenezi halen Virchow üçlüsü ile açıklanmaktadır. Bunlar kan akımı değişiklikleri, damar duvarı değişiklikleri ve hiperkoagülabilitedir. Alt ekstremitelerde görülen DVT'nin esas tedavisi antikoagülasyondur. Antikoagülasyonun ilk tedavide yer almasının esas amacı trombüs gelişimini önlemek, erken ve geç dönem DVT ve PE tekrarlamasını engellemektir (52).

Pulmoner Emboli

Derin ven trombozu ve PE, tek bir klinik antitenin farklı uzanımları olarak tanımlanır. Bu yüzden, masif PE veya tromboembolik pulmoner hipertansiyon olmadıkça benzer şekilde tedavi edilir. Fakat hemodinamik olarak stabil olmayan, kanama riski az olan hastalar trombolitik tedavi için en uygun adaylardır (52).

Antifosfolipid Antikor Sendromu

Antifosfolipid antikorlar belirli fosfolipidlere yönelen poliklonal antikorlardır. Antifosfolipid antikorlar; sistemik hastalıklar seyrinde, ilaç kullanımında veya infeksiyon hastalıkları seyrinde, romatizmal hastalıklarla ilişkili olarak görülebildiği gibi primer olarak da meydana gelebilir. Trombotik ataklar, trombositopeni ve tekrar eden fetal kayıplar ile

tanımlanmış hiperkoagülabilité durumları ile ilişkilidir (53,54). Venöz ve/veya arteriyel tromboz, geçici iskemik atak, amurozis fugaks, kalp kapakçık anormallikleri ve livedo retikularis görülebilir (55).

Antifosfolipid antikorların, kesin olmamakla birlikte, endojen antikoagülanlar, protein C ve trombosit hemostazını engelleyerek tromboza neden olduğu düşünülmektedir (56).

Antifosfolipid antikor sendromunda, trombotik olaylar genellikle venözdür ancak arteriyel tıkanıklık olduğunda sıklıkla beyin etkilenir. Lupus inhibitörü olan, ilave risk faktörü olmayan hastalarda İNR hedefi 2.0-3.0 arası hedeflenmesi önerilmektedir (57).

Serebral Venöz Tromboz

Serebral ven ve dural sinüs hastalıkları, arteriyel sistem anormalliklerine göre daha nadir görülür. Serebral venöz sinüslerin (özellikle süperior sagittal, lateral sinüs, kortikal ve derin ven kollarının) trombozu, önemli sayıda nörolojik sendrom nedenidir. Hastalarda, artmış intrakraniyal basınç, baş ağrısı, epileptik nöbet, fokal nörolojik defisit ve bilinç değişimi bulgularının bir veya birkaçı bulunabilir (57,58). Antitrombotik tedavi; primer olarak antikoagülan tedavidir. İntrakraniyal venöz trombozda, heparin ile başlanıp İNR 2.0-3.0 aralığında varfarin tedavisi ile devam edilen antikoagülasyon önerilir (59,60).

DİĞER ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ ALTERNATİFLERİ

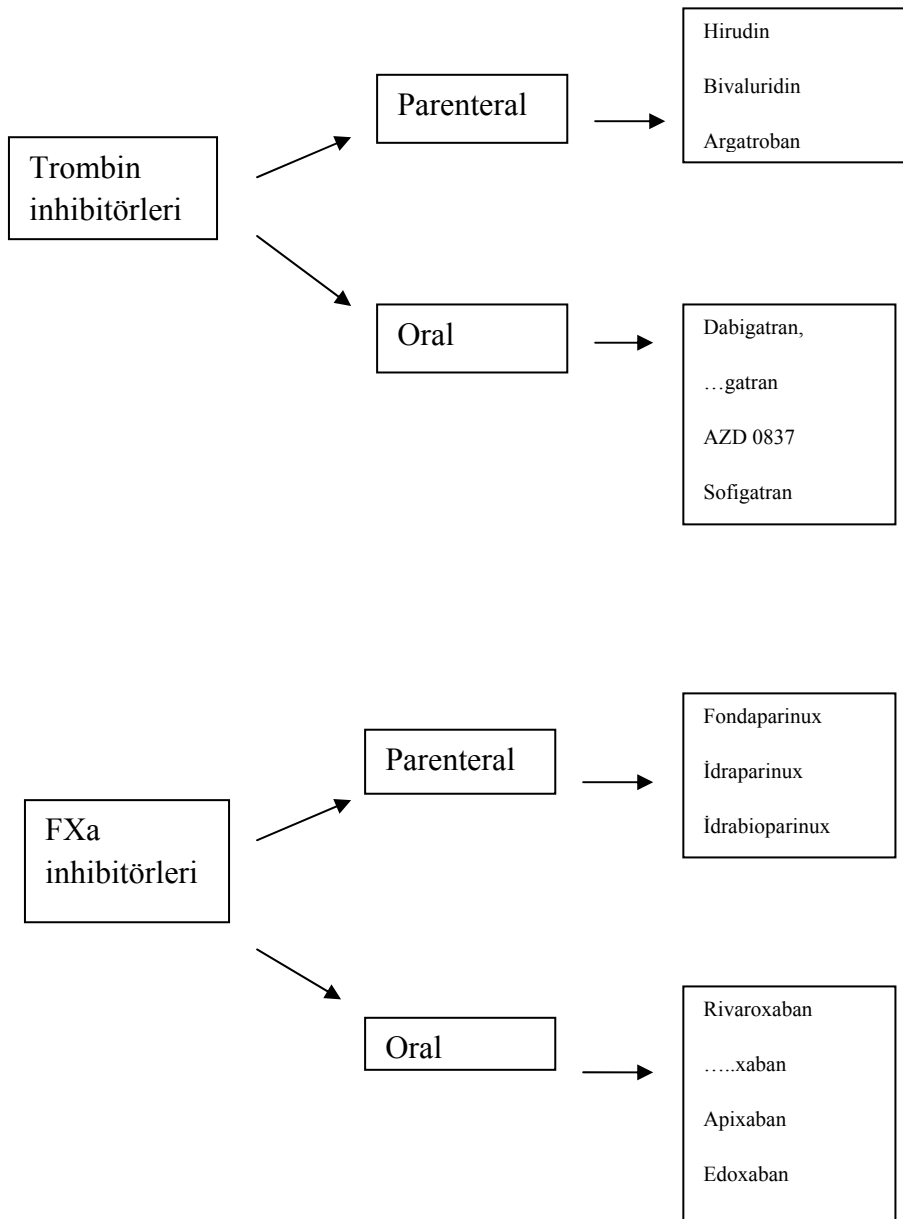
En sık kullanılan antikoagülan ilaçlar fraksiyone olmayan, standart- heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve bir kumarin derivesi olan varfarindir. Antikoagülan ilaçlara her geçen gün yenileri eklenmektedir (61,62). Bunlar direk trombin inhibitörleri olan rekombinan hirüdin (lepirudin), bivaluridin (hirudin analogu) ve argatroban, indirekt trombin inhibitörleri olan heparinoidler ve danaparoid, Faktör Xa inhibitörleri olan pentasakkaridler (selektif antitrombin (AT) bağımlı Xa inhibitörü fondaparinux), direkt Faktör Xa inhibitörleridir (rivaroxaban gibi) (63,64).

Tablo 13'te antikoagülanların hedef molekülleri ve Şekil 5'te güncel atikoagülan ilaçlar verilmiştir.

Tablo 13. Güncel antikoagülanların hedef molekülleri

Heparin - Trombin=FX, (FXII, FXI, FIX)	Antitrombin Parenteral
DMAH - FX>Trombin Fondaparinux - FXa	
Varfarin - FII, FVII, FIX, FX	Oral

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin



Şekil 5. Güncel antikoagülan ilaçlar

Heparin

Etki mekanizması: Heparin, molekül ağırlığı, antikoagülan aktivite ve farmakokinetik özellikleri ile heterojen bir yapı gösterir. Heparin çeşitli konumlarında sülfat kökleri içeren idarunik asit ve D-glukozaminden oluşmuş bir polisakkarittir. Heparin canlı dokulardan ve mast hücrelerinden elde edilen, birbirini aynı olan farklı uzunluktaki polisakkardid zincir karışımından oluşmaktadır. Bu nedenle molekül ağırlığı ortalama olarak verilmektedir (3000-30.000 Da; ortalama 15.000 Da) (65). Heparin molekülünün antikoagülan etkisi için bir plazma faktörü olan antitrombine gereksinim duyar (66).

Standart heparin tedavisinin avantaj-dezavantajları Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo14. Standart heparin tedavisinin avantaj-dezavantajları (67,68)

Avantajları	Dezavantajları
Hızlı ve güçlü etkinlik	Biyolojik orijinli, standardizasyon zor Viral-kimyasal kontaminasyon riski var.
Kolay nötralizasyon	HİT riski fazla
Gebelerde kullanım şansı var	İntravenöz kullanım (hastaneye bağımlılık)
Birincil tedavide altın standart	Osteoporoz riski yüksek
TFPI salınımı var.	Yarı ömrü kısa
	Subkutan emilimi iyi değil

HİT: Heparinle indüklenmiş trombositopeni, **TFPI:** Doku faktörü yolu inhibitörü.

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİNLER (DMAH)

Ortalama molekül ağırlığı 5000 Da olup anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilir (69). Düşük molekülağırlığından dolayı plazma proteinlerine ve hücrelere daha az bağlanırlar. Anfraksiyone heparin gibi Faktör Xa’ yı inaktive eder ve plazma proteinlerine daha az bağlandığı için daha düşük dozda daha belirgin etki gösterir. DMAH’lar düşük dozda subkutan biyoyararlanımı %100 olup plazma proteinlerine daha az bağlandığı için anfraksiyone heparin ile karşılaştırıldığında uygulanan doza göre yanıt ilişkisi daha belirgindir. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama sonrası 3 ile 6 saat olup standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH’lar kiloya uygun dozda laboratuvar

izlem gerektirmeden uygulanabilir. DMAH tedavisinin avantaj-dezavantajları Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo15. Düşük molekül ağırlıklı heparinler standart heparine göre avantaj-dezavantajları (70)

Dezavantajları	Avantajları
Parenteral kullanım	Deri altı yoluyla yüksek biyoyararlanım
Uzun süreli kullanımda sorun	Plazma proteinlerine ve hücrelere daha az bağlanma
Kısmen pahalı	Yarılanma ömrü daha uzun
Renal yetersizlikte sorun	Gebelikte güvenli
Kısmi nötralizyon	Günde tek veya iki doz kullanılır
	Laboratuvar izlem gereksimi az
	HİT riski daha az
	Osteoporoz riski daha az
	İlaç diyet etkileşimi yok

HİT: Heparinle indüklenmiş trombositopeni

Pentasakkarit (Fondaparinux)

Heparin zincirinin üzerinde, AT’ye bağlandığı beş şeker ünitesinden oluşan özel bir bölümdür. AT’ye bağlanma sadece anti-Xa inhibisyonu yapmakta, anti-IIa’yı inhibe etmemektedir. Bu nedenle pentasakkarit indirekt selektif Xa inhibitörüdür. Fondaparinux başlıca standardizasyon sorunu olmayışı, uzun yarı ömrü ve tek ve sabit doz kullanılması ve TF4 (Trombosit faktör 4) ile etkileşiminin olmayışı ile üstünlüklere sahipken parenteral uygulanışı, kanama riskinin DMAH’dan fazla olması, tissue factor pathway inhibitor (TFPI) salınımının olmayışı, maliyet yüksekliği ve nötralize edilememesi olumsuz yönleridir (71-73).

Tablo 16’da Fondaparinuxun avantajları ve dezavantajları verilmiştir.

Tablo 16. Fondaparinuxun avantajları ve dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
Sentetik, standardizasyon sorunu yok	Parenteral kullanım
Monitörizasyona gerek yok	Kanama riski DMAH’dan fazla
Viral bulaşı yok	HCII’ye etki yok
Uzun yarılanma ömrü	TFPI salınımı yok
Tek ve sabit doz kullanımı	Nötralizan ajan yok
Yüksek biyoyararlılık	Renal disfonksiyonda birikim riski var
Trombositlerle etkileşim yok	Yüksek maliyet

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, **HCII:** Heparin kofaktör II, **TFPI:** Doku faktör yolu inhibitörü

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Kasım 2007 – Eylül 2010 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında yapıldı. Kanama ile Acil Servise başvuran ve hastaneye yatan 100 varfarin kullanıcısı hasta ve kontrol grubu olarak da Trakya Üniversitesi poliklinikleri bünyesinde takip edilmekte olan 101 adet kanaması olmayan varfarin kullanıcısı alındı. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu çalışmaya onay verdi (TÜTF EK 1 No:2008/101). Helsinki Deklarasyonu uyarınca hasta ve kontrol grubundan imzalı aydınlatılmış onam formu alındı (Ek 2). Bu çalışmada kullanılacak gerek kanamalı ve gerekse kanamasız varfarin kullanıcılarında risk belirleme amaçlı bir anket formu hazırlandı (Tablo 17). Bu formda olgu ve kontrol grubuna klinik ve laboratuvar bulguları ile ilgili sorular soruldu. Dosyalarından tedavileri ile ilgili gerekli bilgiler kaydedildi. Alınan kayıtlar kontrol grubundaki uygun verilerle karşılaştırıldı. Hasta grubuna özgü olan veriler hasta grubu içinde ayrıca değerlendirildi. Çalışma grupları Landefeld ve ark.nın (3) çalışmasındaki risk gruplamasına uygun şekilde puanlanarak risk gruplarına ayrıldı ve risk değerlendirmesi yapıldı.

Çalışmaya alınma ölçütleri; hasta grubu için 18 yaş ve üzeri varfarin kullanıcısı olmak, klinik olarak majör ve /veya minör kanama bulgusunun olması, kanamaya yol açan başka bilinen hemostaz bozukluğunun olmaması olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubu kabul ölçütleri ise; 18 yaş ve üzeri varfarin kullanıcısı olmak ve kanamaya yol açan bilinen hemostaz bozukluğunun olmaması olarak kabul edilmiştir.

Hastanın tedavi amaçlı 2 veya daha fazla ünite eritrosit süspansiyonu gereksinimi olması major kanama olarak, 1 ünite eritrosit süspansiyonu verilme gereksinimi olması veya hiç gereksinim olmaması da minor kanama olarak tanımlanmıştır.

Tablo 17. Kayıt Formu

Adı Soyadı	
Cinsiyeti	
Doğum Tarihi (Gün/Ay/Yıl)	
Kayıt Tarihi (Gün/Ay/Yıl)	
Eğitimi	
Mesleği	
Sosyal güvence durumu	
Kanama İle İlgili Özellikler	
Ne kanaması, nereye kanamış	
Ne zaman başlamış	
PZ-İNR sonucu	
Varfarin İle İlgili Hususlar	
Endikasyonu	
Ne zaman başlanmış (Gün/Ay/Yıl)	
Hangi dozda alıyor?	
Kontrolleri sabit bir merkezden mi?	
Kontrolleri sabit bir doktordan mı?	
Kontrolleri düzenli mi?	
Kontrol sıklığı ne?	
Varfarin hakkında bilgi düzeyi nedir? (PZ-İNR ile takip gerektiğini, diğer ilaçlardan ve gıdalardan etkilendiğini, düzenli kontrol gerektiğini biliyor mu?)	☐ Çok iyi ☐ İyi ☐ Yetersiz ☐ Çok yetersiz
Daha önceki kanamaları	
İlaçlar ve Bitkisel Ürünler	
Reçeteli İlaçlar (aspirin, heparin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler özellikle sorulacak)	
Kullanım Endikasyonları	
Reçetesiz İlaçlar (aspirin, heparin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler özellikle sorulacak)	
Kullanım Amaçları	
Bitkisel Ürünler	
Kullanım Amaçları	
Kanama kliniğine yönelik verilen tedaviler	

PZ: Protrombin zamanı, **İNR:** International normalization ratio

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme, AXA507C775506FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7.1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldıktan sonra normal dağılım göstermediği için gruplar arası kıyaslamalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerde Pearson χ^2 ve Fisher's kesin χ^2 testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman Rho korelasyon analizi kullanıldı. Varfarine bağlı kanamalarda risk faktörlerini belirlemek için $p < 0.20$ 'nin altında olan değişkenler stepwise lojistik regresyonla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak Median (Min-Max) değerleri ve aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak seçildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması $66,97 \pm 9,94$ yıl (25-80) ve kontrol grubunun yaş ortalaması $64,29 \pm 13,24$ yıl (18-89) olarak saptandı. Olgu ve kontrol grupları arasında yaş açısından istatistiksel bir fark yoktu (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalama değerleri

Grup	Ortalama (yıl)	Ortanca (yıl)	En küçük (yıl)	En büyük (yıl)	Test istatistiği (Mann-Whitney U)
Hasta (n=100)	$66,97 \pm 9,94$	69	25	80	p=0,111
Kontrol (n=101)	$64,29 \pm 13,24$	65	18	89	

Varfarinin komplikasyonlarının oluşmasında en önemli faktörlerden birinin yaş olduğu kabul edilmektedir. Yaşlı grupları saptamada eşik değer genellikle geniş ölçekli çalışmalarda alınan 65 yaş altı ve 65 yaş üstü olarak belirlendi. Böylece gruplar yaşlı (≥ 65 yaş) ve genç olarak (< 65 yaş) ikiye ayrıldı. Yapılan karşılaştırılmalı istatistikler bu yönden değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubundaki 65 yaş altı ile 65 yaş ve üzeri hasta oranları Tablo 19’da verilmiştir. Hasta grubunda 65 yaş ve üzeri hasta sayısı %67 (n=67) iken, kontrol grubunda %53 (n=54) olarak bulundu. Hasta grubunda 65 yaş üstü hasta sayısının daha fazla olduğu görüldü (p=0,05). Hasta grubu yaş bakımından sınıflandırıldığında 65 yaş ve üzeri hastalar ile 65 yaş altı hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel yönden bulunan fark anlamlı idi (p=0,001).

Olgu grubu kanaması olan olgulardan oluştuğundan yaşlı bireylerin fazla olması kaçınılmazdır.

Tablo 19. 65 yaş altı, 65 yaş ve üzeri hasta ve kontrol grubu karşılaştırması

Yaş	Hasta (n=100)	Kontrol (n=101)	Test istatistiği (Pearson ki-kare)
65 yaş altı	33 (% 33)	47 (%47)	p=0,05
65 yaş ve üzeri	67 (% 67)	54 (%53)	
Toplam	100 (%100)	101 %100)	

Grupların cinse göre dağılımı Tablo 20’de verilmiştir. Hasta grubunda %56 oranında (n=56) erkek, %44 oranında ise (n=44) kadın varken, kontrol grubunda %45 (n=45) erkek, %55 (n=56) kadın oranı saptandı. Hasta grubunda erkek üstünlüğü saptanmasına rağmen gruplar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak bir fark bulunamadı (p=0,105).

Cinsiyet bakımından hasta grubu sınıflandırıldığında istatistiksel yönden anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,230).

Tablo 20. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Hasta (n=100)	Kontrol (n=101)	Test istatistiği (Pearson Ki-kare)
Erkek	56 (%56)	45 (%45)	p=0,105
Kadın	44 (%44)	56 (%55)	
Toplam	100 (%100)	101 (%100)	

Hastaların eğitim düzeyleri dağılımı Tablo 21’de verilmiştir. Hasta grubunun %58 (n=58) oranında, kontrol grubunun %64,4 (n=65) oranında ilk veya ortaöğretim mezunu olduğu görülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,027). Okuryazar olmama durumu hasta grubunda daha fazla, ilk ve ortaöğretim mezunu kontrol grubunda daha fazla bulundu. Okuryazar olmama oranı hasta grubunda %66 (n=21), kontrol grubunda %34 (n=11) bulundu (p>0,05). Okuryazar olmayanların toplam sayısı 32, bunların %66’sı (n=21) hasta grubunda, %34’ü (n=11) kontrol grubunda idi.

Okuryazarlık oranı hasta grubunda hasta grubunda %61 (n=14), kontrol grubunda %39 (n=9) bulundu (p>0,05). İlk veya ortaöğretim okuma oranı hasta grubunda %47, kontrol grubunda %53 (p>0,05), lise eğitimi oranı hasta grubunda %8, kontrol grubunda %82

($p<0,05$), yükseköğretim oranı hasta grubu için, kontrol grubu için %25 bulundu ($p>0,05$). İki grup arasında lise eğitimi düzeyi açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Hasta grubu eğitim düzeyi bakımından sınıflandırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0.001$).

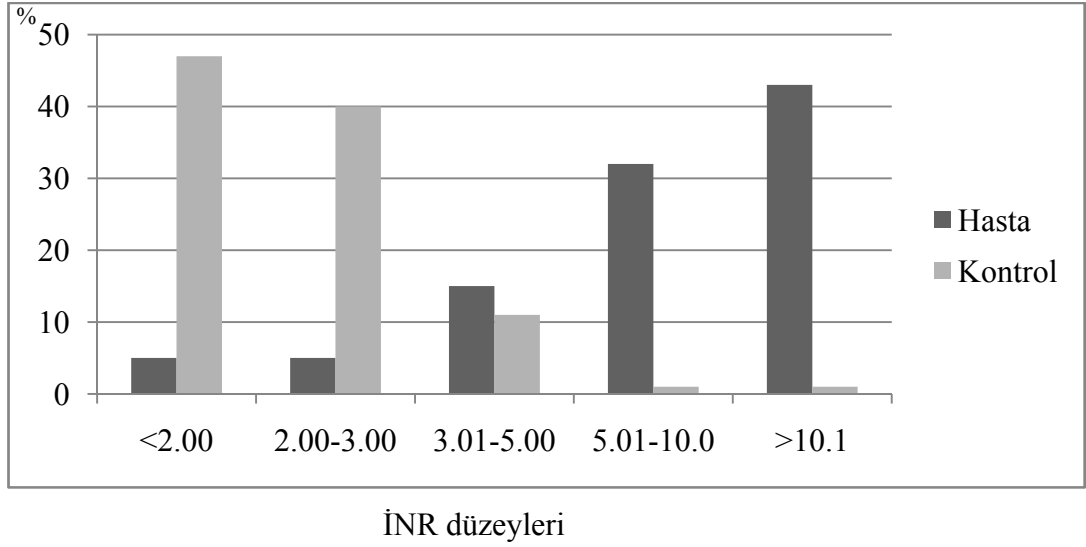
Tablo 21. Hasta ve kontrol grubunun eğitim düzeyi dağılımı

Eğitim düzeyi	Okuryazar değil (n=32)	Okuryazar (n=23)	İlk veya ortaokul (n=123)	Lise (n=16)	Yüksek öğretim (n=7)	Test istatistiği (Test istatistiği)
Hasta (n=100)	21 (%66)	14 (%61)	58 (%47)	3 (%18)	4 (%57)	p=0,027
Kontrol (n=101)	11 (%34)	9 (%39)	65 (%53)	13 (%82)	3 (%43)	
Toplam (n=201)	32 (%100)	23(%100)	123 (%100)	16 (%100)	7(%100)	

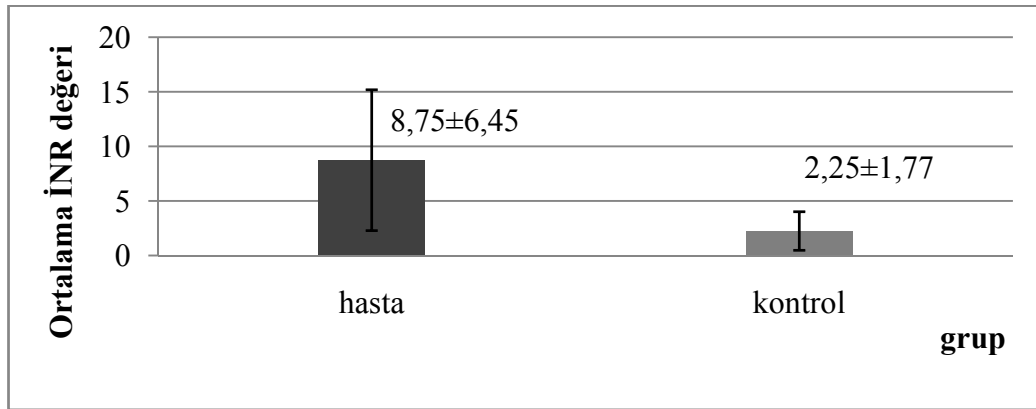
Hastaların ve kontrol grubunun İNR düzeyleri dağılımları Tablo 22’de ve Şekil 6,7,8’de verilmiştir. Hasta ve kontrol olguları İNR yüksekliği açısından <2.0, 2.00-3.00, 3.01-5.00, 5.01-10.0, >10.01 olarak gruplara ayrıldı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). İNR değeri 3.01-5,00, 5.0-10.0, >10.0 üzeri grup hasta grubunda, 2.0-3.0 arası ve <2.0 arası grup kontrol grubunda daha fazla bulundu. Hasta grubu İNR düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0.001$).

Tablo 22. Hasta ve kontrol grubunun international normalization ratio düzeyleri dağılımı

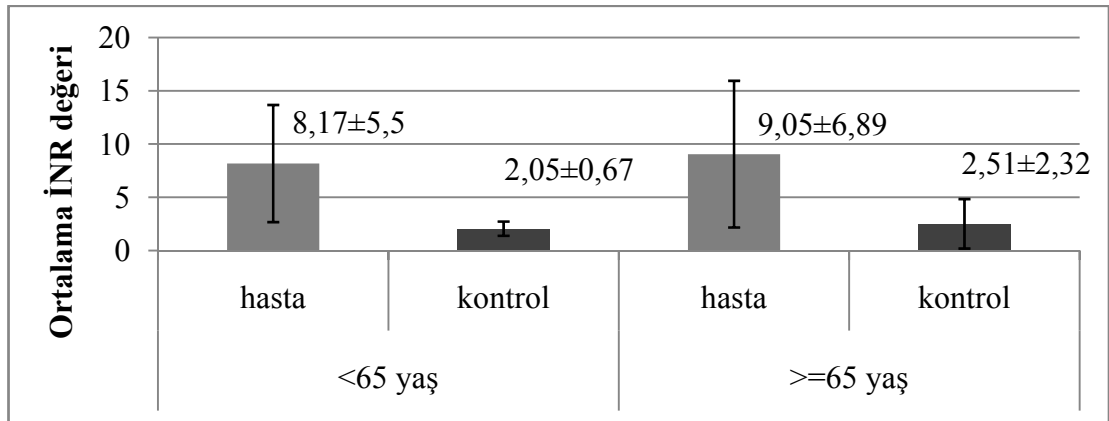
Grup	International normalization ratio					Test istatistiği (Pearson Ki-Kare)
	<2.00	2.00-3.00	3.01-5.00	5.01-10.00	>10.00	
Hasta (n=100)	5 (%5)	5 (%5)	15 (%15)	32 (%32)	43 (%43)	p<0,001
Kontrol (n=101)	48 (%48)	40 (%39)	11 (%11)	1 (%1)	1 (%1)	
Toplam (n=201)	53 (%26,4)	45 (%22,4)	26 (%12,9)	33 (%16,4)	44 (%21,9)	



Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunun international normalization ratio düzeyi dağılım oranları



Şekil 7. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama international normalization ratio değerleri



Şekil 8. Hasta ve kontrol gruplarının ortalama international normalization ratio değerleri (65 yaş ve üzeri ile 65 yaş altı çalışma grubu temel alınarak)

Hastaların ve kontrol grubunun varfarin endikasyonları Tablo 23’de verilmiştir. Varfarin endikasyonları toplumdaki sıklık sırasına göre gruplandırılmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Hasta grubunda varfarin endikasyonunda ilk iki sırada atrial fibrilasyon ve inmenin olduğu, kontrol grubunda sırasıyla inme ve atrial fibrilasyonun olduğu görüldü. Atrial fibrilasyon hasta grubunda %34, kontrol grubunda %22 ($p>0,05$), protez kalp kapağı hasta grubunda %13, kontrol grubunda %18 ($p>0,05$), inme öyküsü hasta grubunda %16, kontrol grubunda %37 ($p<0,05$), derin ven trombozu hasta grubunda %13, kontrol grubunda %3 ($p<0,05$), pulmoner emboli hasta grubunda %7, kontrol grubunda %1 ($p<0,05$), kardiyak trombüs hasta grubunda %1 ($n=1$), kontrol grubunda %1 ($p>0,05$), hasta grubunda periferik arter hastalığı %3 oranında, kontrol grubunda %1 ($p>0,05$) oranında bulundu. İnme, derin ven trombozu, pulmoner emboli endikasyonları açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu.

Hasta grubu varfarin endikasyonları bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0,001$).

Tablo 23. Hasta ve kontrol grubunun varfarin endikasyonlarına göre dağılımı

Varfarin Endikasyonu	Hasta (n=100)	Kontrol (n=101)	Test istatistiği: Pearson Ki-kare testi
Atrial Fibrilasyon	34 (%34)	22 (%22)	$p=0,001$
Protez Kalp Kapağı	13 (%13)	18 (%18)	
İnme	16 (%16)	38 (%37)	
Derin Ven Trombozu	13 (%13)	3 (%3)	
Pulmoner Emboli	7 (%7)	1 (%1)	
Kardiyak Trombüs	1 (%1)	1 (%1)	
Periferik Arter Hastalığı	3 (%3)	1 (%1)	
Diğer Çoklu Endikasyonu	13 (%13)	17 (%17)	
Toplam	100 (%100)	101 (%100)	

Varfarinin kullanıldığı diğer çoklu endikasyonların dağılımı Tablo 24’de verilmiştir. Hasta grubunda atrial fibrilasyon+protez kalp kapağı %39 ($n=5$), kontrol grubunda %18 ($n=3$) ($p>0,05$), hasta grubunda atrial fibrilasyon+inme öyküsü %39 ($n=5$), kontrol grubunda %70 ($n=12$) ($p>0,05$), hasta grubunda protez kalp kapağı+inme öyküsü %15 ($n=2$), kontrol

grubunda %0 ($p>0,05$), hasta grubunda inme öyküsü+derin ven trombozu %0, kontrol grubunda %6 ($n=1$) ($p>0,05$) hasta grubunda derin ven trombozu+pulmoner emboli %7 ($n=1$), kontrol grubunda %6 ($n=1$), ($p>0,05$) oranında bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

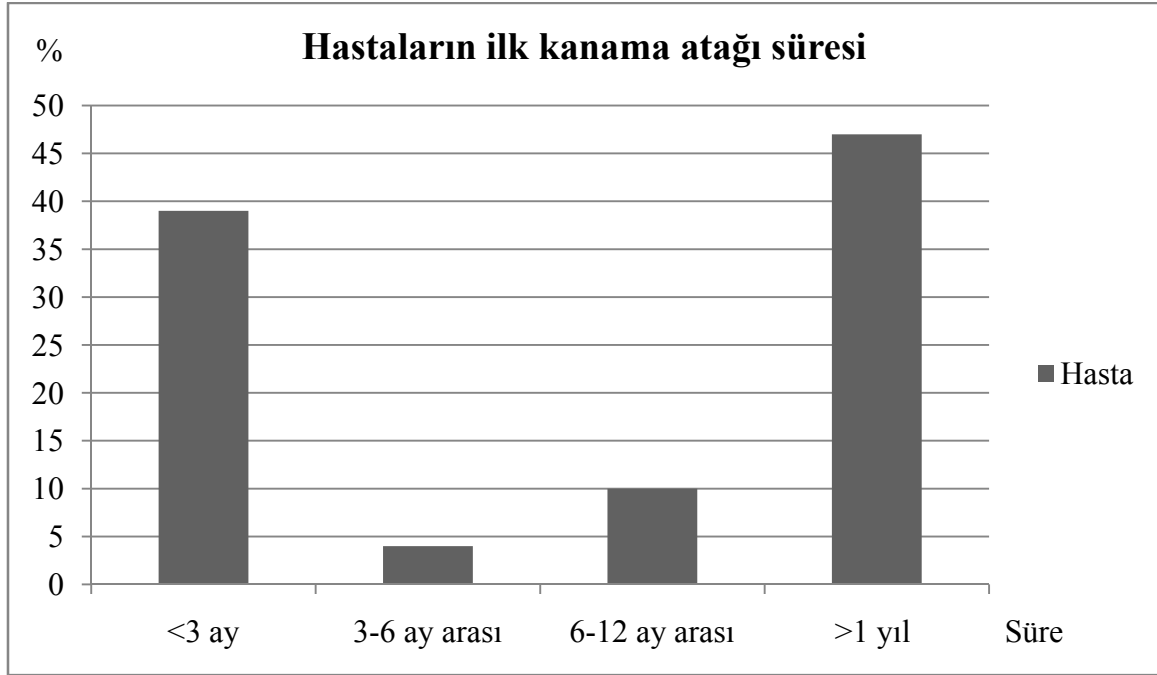
Tablo 24. Hasta ve kontrol grubunun çoklu (diğer) endikasyonlarına göre dağılımı

Çoklu Endikasyon Kombinasyonları	Hasta (n=13)	Kontrol (n=17)	Test istatistiği Pearson Ki- kare testi
Atrial Fibrilasyon + Protez kalp kapağı	5 (%39)	3 (%18)	$p>0,05$
Atrial Fibrilasyon + İnme öyküsü	5 (%39)	12 (%70)	
Protez Kalp Kapağı + İnme öyküsü	2 (%15)	0	
İnme öyküsü + Derin Ven Trombozu	0	1 (%6)	
Derin Ven Trombozu + Pulmoner emboli öyküsü	1 (%7)	1 (%6)	
Toplam	13 (%100)	17 (%100)	

Kanayan hasta grubunun ilk kanama ataklarını geçirme süresi Tablo 25 ve Şekil 9’da belirtilmiştir. Bu süre saptanırken ilaca başlama ile ilk kanama atağı arasındaki süre hesaplanmıştır. Bu süre üçer aylık periyodlara ayrılmıştır. Hastaların en çok ilacı kullanamaya başladıkları 1 yıl ve üzeri dönemde (%47, $n=47$) ve ilk 3 aylık dönemde (%39, $n=39$) kanama geçirdikleri bulundu. Süreler arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). <3 aylık dönemdeki hastaların oranı ile ($n=39$, %39) ile 3-6 ay arasındaki hastaların oranı ($n=4$, %4) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). <3 aylık dönemdeki hastaların oranı ile ($n=39$, %39) 6-12 ay arası dönemdeki hastaların oranı ($n=10$, %10) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). 3-6 aylık dönemdeki hastaların oranı ile ($n=4$, %4), 6-12 aylık dönemdeki hastaların oranı ($n=10$, %10) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). <1 yıllık dönemdeki hastaların oranı ($n=53$, %53) ile >1 yıl üzeri dönemdeki hastaların oranı ($n=47$, %47) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 25. Hasta grubunun ilk kanama ataklarına kadar geçen sürelerle göre dağılımı

Süre	Sayı	Test İstatistiği (Ki-kare testi)
< 3 ay	39	p<0.001
3-6 ay arası	4	
6-12 ay arası	10	
>1 yıl üzeri	47	
Toplam	100	



Şekil 9. Hastaların ilk kanama atağına kadar geçen süre oranları

Hastaların ve kontrol grubunun varfarini kullanma süreleri Tablo 26’da verilmiştir. Hastaların %49’unun (n=49), kontrol grubunun ise %61,4’ünün (n=62) varfarini 1 yıl ve üzeri süredir kullandığı saptandı. Gruplar arası süre karşılaştırmaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,271).

Hasta grubu varfarin kullanım süresi bakımından karşılaştırıldığında bulunan farkistatistiksel bakımdan anlamlı idi (p<0.001).

Tablo 26. Hasta ve kontrol grubunun varfarin kullanım sürelerine göre dağılımı

Grup	Varfarin Kullanım Süresi				Toplam	Test istatistiği (Pearson Ki-kare)
	< 1 ay	1-6 ay	7-12 ay	>1 yıl		
Hasta (n=100)	17 (%17)	24 (%24)	10 (%10)	49 (%49)	100(%100)	p=0,271
Kontrol (n=101)	10 (%10)	19 (%19)	10 (%10)	62 (%61)	101 (%100)	

Hasta ve kontrol grubunun haftalık ilaç dozu Tablo 27’de verilmiştir. Hastaların %49’unun (n=49) 35 mg/haftadan az, %42’sinin (n=42) 35-50 mg/hafta dozunda, kontrol grubunun ise %62’sinin (n=63) 35 mg/haftadan az, %33 (n=33) oranında 35-50 mg/hafta arası dozunda varfarin kullandığı saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,138).

Hasta grubu varfarin dozu bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi (p<0,001).

Tablo 27. Hasta ve kontrol grubunun kullandığı haftalık varfarin dozu dağılımı

Grup	Varfarin dozu			Toplam	Test istatistiği (Pearson Ki-kare)
	<35 mg/hafta	35-50 mg/hafta	>50 mg/hafta		
Hasta (n=100)	49 (%49)	42 (%42)	9 (%9)	100 (%100)	p=0.138
Kontrol (n=101)	63 (%62)	33 (%33)	5 (%5)	101 (%100)	

Hastaların aynı merkezden izlenme oranları Tablo 28’de verilmiştir. Hasta grubunun %64’ünün, kontrol grubunun ise %98’inin İNR takibini sabit bir merkezden yaptırdığı görülmüştür. Sabit bir merkezden İNR izleminin yapılması kontrol grubundadaha fazla olduğu görülmüştür (p<0,001).

Hasta grubu aynı merkezden izlenme bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi (p=0,005).

Tablo 28. Hasta ve kontrol grubunun sabit bir merkezden izlem durumu dağılımı

Grup	İzlem merkezi sabit mi?		Test İstatistiği (Pearson Ki-kare)
	Evet	Hayır	
Hasta (n=100)	64 (%39)	36 (%95)	p<0.001
Kontrol (n=101)	99 (%61)	2 (%5)	
Toplam (n=201)	163 (%100)	38(%100)	

Sabit bir doktora izlem yaptıranların %78’i hasta iken, %22’si kontrol grubundaydı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001).

Hasta grubu sabit bir doktora izlem bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı değildi (p=0.230).

Hasta ve kontrol grubunun İNR takip düzenliliği Tablo 29’da verilmiştir. Hasta grubunun %60’ının (n=60), kontrol grubunun ise %96’sının (n=97) İNR kontrolünün düzenli olduğu bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Hasta grubu takip düzenliliği bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0.046$).

Tablo 29. Hasta ve kontrol grubunun düzenli izlem oranları

Grup	İzlem Düzenli mi?		Toplam	Test istatistiği (Pearson Ki-kare)
	Evet	Hayır		
Hasta (n=100)	60 (%60)	40 (%40)	100 (%100)	
Kontrol (n=101)	97 (%96)	4 (%4)	101 (%100)	$p<0.001$

Hasta ve kontrol grubunun izlem sıklığı Tablo 30’da verilmiştir. Hasta grubunun %40’ının (n=40), kontrol grubunun ise %77,2’sinin (n=78) kontrolünün 1-2 ayda bir sıklıkta yaptırdığı bulundu. 1-2 aydan daha uzun süreli takibin hasta grubunda daha fazla, 1-2 ay arası takibin kontrol grubunda daha fazla olduğu görüldü. ($p<0,001$). 1 aydan az izlem sıklığı olan hasta grubu (n=20, %57) ile kontrol grubu (n=15, %43) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). 1-2 aylık izlem sıklığı olan hasta grubu (n=40, %34) ile kontrol grubu (n=78, %66) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). 2-6 ay arası izlem yapılan hasta grubu (n=10, %59) ile kontrol grubu (n=7, %41) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). 6 aydan fazla izlemi olan hasta grubu (n=4, %80) ile kontrol grubu (n=1, %20) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubu İNR izlem sıklığı bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0.001$).

Tablo 30. Hasta ve kontrol grubunun takip sıklığı dağılımı

Grup	Kontrol Sıklığı					Test istatistiği: Pearson Ki-kare testi
	< 1 ay	1-2 ay arası	2-6 ay arası	>6 ay	Kontrolsüz	
Hasta (n=100)	20 (%57)	40 (%34)	10 (%59)	4 (%80)	26 (%100)	$p<0,001$
Kontrol (n=101)	15 (%43)	78 (%66)	7 (%41)	1 (%20)	0	
Toplam (n=201)	35(%100)	118(%100)	17(%100)	5(%100)	26 (%100)	

Hastaların varfarin hakkındaki bilgi düzeyi Tablo 31’de verildi. Hastaların ilaç hakkındaki bilgi düzeyi şu şekilde değerlendirildi: Eğer hasta ilacın İNR takibi gerektirdiğini, çeşitli ilaçlardan ve gıdalardan etkilendiğini biliyor ise, çok iyi, İNR takibi gerektiğini, ilaç etkileşimi olduğunu biliyor, gıdalarla etkileştiğini bilmiyor ise, iyi, sadece İNR takibi gerektiğini biliyor ise yetersiz, ilaç hakkında hiçbir fikri yok ise çok yetersiz bilgi düzeyi olarak değerlendirildi. Hasta grubunun varfarin hakkında %39’unun (n=39) yetersiz, %33’ünün (n=33) çok yetersiz, %25’inin (n=25) iyi, %3’ünün (%3) çok iyi, kontrol grubunun ise %57’sinin (n=58) yetersiz, %12’sinin (n=12) çok yetersiz, %29’unun (n=29) iyi, %2’sinin (n=2) çok iyi bilgiye sahip olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,003$). Çok yetersiz bilgi düzeyli hasta grubu (n=33, %73) ile kontrol grubu (n=12, %27) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Yetersiz bilgi düzeyli hasta grubu (n=39, %40) ile kontrol grubu (n=58, %60) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). İyi bilgi düzeyli hasta grubu (n=25, %46) ile kontrol grubu (n=29, %54) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Çok iyi bilgi düzeyli hasta grubu (n=3, %60) ile kontrol grubu (n=2, %40) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hasta grubu varfarin hakkındaki bilgi düzeyi bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0,001$).

Tablo 31. Hasta ve kontrol grubunun varfarin hakkındaki bilgi düzeyi dağılımı

Grup	Bilgi Düzeyi				Test istatistiği (Pearson Ki-kare)
	Çok yetersiz	Yetersiz	İyi	Çok İyi	
Hasta (n=100)	33 (%73)	39 (%40)	25 (%46)	3 (%60)	p=0.003
Kontrol (n=101)	12 (%27)	58 (%60)	29 (%54)	2 (%40)	
Toplam (n=201)	45 (%100)	97 (%100)	54 (%100)	5 (%100)	

Hasta ve kontrol grubunun varfarinle etkileşen ilaç kullanımı Tablo 32’de verilmiştir. Hasta grubunda etkileşen ilaç kullanma oranı %71 (n=29), kontrol grubunda %36 (n=65) bulundu. Gruplar arasında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). NSAİİ ilaç kullanan hasta grubu (n=21, %21) ile kontrol grubu (n=4, %4) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Asetilsalisilik asit kullanan hasta grubu (n=27, %27) ile kontrol grubu (n=16, %16) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Amiodaron kullanan hasta grubu (n=10, %10) ile kontrol grubu (n=2, %2) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Diğer ilaçlar örneklem

hacmi düşük olduğu için istatistiksel bakımdan karşılaştırılmadı. Hasta grubu varfarinle etkileşen ilaç kullanımı bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0.001$).

Tablo 32. Hasta ve kontrol grubunun varfarinle etkileşen ilaç kullanımı oranları

İlaç kullanımı	Hasta (n=100)	Kontrol (n=101)	Test istatistiği: Pearson Ki-kare testi
Yok	29 (%29)	65 (%64)	$p<0,001$
Var	71 (%71)	36(%36)	
Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç	21 (%21)	4 (%4)	
Asetilsalisilik asit	27 (%27)	16 (%16)	
Amiodaron	10 (%10)	2 (%2)	
Antibiyotik	2 (%2)	0	
Düşük molekül ağırlıklı heparin	1 (%1)	0	
Klopidogrel	1 (%1)	2 (%2)	
Antidepresan	0	3 (%3)	
Allopürinol	1 (%1)	0	
Levotiroksin	1 (%1)	3 (%3)	
Metformin	1 (%1)	0	
Antiepileptik	0	2 (%2)	
Antihiperlipidemik	0	1 (%1)	
Nonsteroidalantiinflamatuvar ilaç + antidepresan	1 (%1)	0	
Asetilsalisilik asit + antibiyotik	1 (%1)	0	
Asetilsalisilik asit + allopürinol	1 (%1)	0	
Asetilsalisilik asit + metformin	1 (%1)	0	
Antibiyotik + levotiroksin	1 (%1)	0	
Klopidogrel + metformin	1 (%1)	0	
Asetilsalisilik asit + amiodaron	0	1 (%1)	
Klopidogrel + antiepileptik	0	1 (%1)	
Antidepresan+ antiepileptik	0	1 (%1)	
Toplam	100(%100)	101 (%100)	

Hasta ve kontrol grubunda bitkisel ürün (papatya,melek otu, solucan otu, keten tohumu, zencefil, yeşil çay, atkestanesi, tekesakalı, kavak tomurcuğu, zerdeçal, aslan kuyruğu) kullanım oranı Tablo 33’te verilmiştir. İki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,035$). Hasta grubunda bitkisel ürün kullanım varlığı %1 (n=1), kontrol grubunda %8 (n=8) saptandı.

Hasta grubu bitkisel ürün kullanımı bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0.001$).

Tablo 33. Hasta ve kontrol grubunun bitkisel ürün kullanım oranları

	Bitkisel ürün kullanımı			Test istatistiği (Fisher's kesin Ki-kare)
Grup	Yok	Var	Toplam	p=0,035
Hasta (n=100)	99 (%99)	1 (%1)	100 (%100)	
Kontrol (n=101)	93 (%92)	8 (%8)	101 (%100)	

Çalışmamızda; tedavide 2 ünite ve daha fazla eritrosit süspansiyonu gerektiren kanamaları majör kanama, 1 ünite ve daha az kanama gerektiren kanamaları minör kanama olarak tanımladık. Majör kanama oranı %54, minor kanama oranı %46 bulundu (p=0,424).

Kanayan hasta grubunun kanama yeri Tablo 34'de verildi. En sık kanama yeri, %39 (n=39) üst gastrointestinal sistem olarak saptandı, ardından gelen hematürinin sıklığı %14 (n=14), ikili veya daha fazla odaklı kanama oranı %22 (n=22) idi. Kanama yeri bakımından grup içinde yapılan istatistiksel incelemede bulunan fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p<0.001). Tablo 34'te yer alan mukozal kanama tanımı ile ağız ve vajinal mukozal kanamalar, alt gastrointestinal kanama ile taze rektal kanama belirtilmek istenmiştir.

Tablo 34. Hasta grubunun kanama yeri dağılımı

Kanama yeri	n=100
Üst gastrointestinal kanama	39 (%39)
Hematüri	14 (%14)
Alt gastrointestinal kanama	3 (%3)
Burun kanaması	4 (%4)
Mukozal kanama	4 (%4)
Ciltaltı hematom, ekimoz	6 (%6)
Kas içi veya karın içi hematom	3 (%3)
Hemoptizi	2 (%2)
İntrakranial kanama	3 (%3)
Üst gastrointestinal sistem + hematüri	3 (%3)
Üst gastrointestinal sistem + burun kanaması	1 (%1)
Üst gastrointestinal sistem + ciltaltı ekimoz	1 (%1)
Hematüri + alt gastrointestinal sistem	2 (%2)
Hematüri + mukozal kanama	2 (%2)
Hematüri + kas içi veya karın içi hematom	1 (%1)
Hematüri + hemoptizi	1 (%1)
Burun kanaması + mukozal kanama	1 (%1)
Cilt altı ekimoz + kas içi veya karın içi kanama -hematom	4 (%4)
Ciltaltı ekimoz + hemoptizi	2 (%2)
Üst gastrointestinal sistem + hematüri + mukozal kanama	1 (%1)
Üst gastrointestinal kanama + hematüri + hemoptizi	1 (%1)
Alt gastrointestinal sistem + hematüri + hemoptizi	1 (%1)
Burun kanaması + cilt altı ekimoz + hemoptizi	1 (%1)
Toplam	100 (%100)

Kanama odaklarına göre major ve minor kanama dağılımı Tablo 35’de verilmiştir.

Tablo 35. Kanama odaklarına göre major ve minor kanama dağılımı

Kanama odağı	Major kanama	Minor kanama	Ölümcül
Üst-Alt gastrointestinal sistem	34 (%63)	8 (%18)	
Hematüri	2 (%4)	12 (%26)	
Burun kanaması & Mukozal kanama & Cilt altı kanama-hematom & Kas içi, karın içi hematom & Hemoptizi	7 (%13)	12 (%26)	1 (%1)
İntrakranial kanama	1 (%2)	2 (%4)	
Çoklu kanamalar	10 (%18)	12 (%26)	
Toplam	54 (%54)	46 (%46)	100 (%100)

Çalışma grubunda eşlik eden hastalık tipi olarak diyabet, hipertansiyon, kalp hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kür sağlanmamış maligniteler ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) tanımlandı ve sorgulandı. Hasta ve kontrol grubunun eşlik eden hastalık oranları ve dağılımı Tablo 36’da verildi. Hasta grubunda %97 (n=97), kontrol grubunda %86,1 (n=87) oranında eşlik eden hastalık varlığı saptandı. Eşlik eden hastalık oranı kontrol grubunda daha fazla saptandı. İstatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0,006$). Diyabeti olan hasta grubu (n=13, %8,1) ile kontrol grubu (n=22, %13,4) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hipertansiyonu olan hasta grubu ile (n=63, %39,1) kontrol grubu (n=64, %39) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kalp hastalığı olan hasta grubu ile (n=58, %36) kontrol grubu (n=58, %35,4) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kronik böbrek yetmezliği hastalığı olan hasta grubu ile (n=6, %3,7) kontrol grubu (n=2, %1,2) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kronik karaciğer hastalığı olan hasta grubu ile (n=2, %1,2) kontrol grubu (n=1, %0,6) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Malignitesi olan hasta grubu (n=10, %6,2) ile kontrol grubu (n=0) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). KOAH’ı olan hasta grubu (n=6, %3,7)

ile kontrol grubu (n=3, %1,8) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hasta grubu eşlik eden hastalık bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0.001$).

Tablo 36. Hasta ve kontrol grubunun eşlik eden hastalık varlığı dağılımı*

Eşlik eden hastalık	Hasta (n=100)	Kontrol (n=101)	Test istatistiği (Pearson ki-kare)
Var	97 (%98,1)	87 (%91,5)	p=0,006
Yok	3 (%1,9)	14 (%8,5)	p=0,002
Diyabet	13 (%8,1)	22 (%13,4)	
Hipertansiyon	63 (%39,1)	64 (%39)	
Kalp hastalığı	58 (%36)	58 (%35,4)	
Kronik böbrek yetmezliği	6 (%3,7)	2 (%1,2)	
Kronik karaciğer hastalığı	2 (%1,2)	1 (%0,6)	
Malignite	10 (%6,2)	0	
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	6 (%3,7)	3 (%1,8)	
Toplam	161 (%100)	164 (%100)	

* Yüzdelere tüm grup içindeki yüzdelere olup sayılar çoklu hastalığı olanlar ayrıca dahil edilerek verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun tansiyon arteriyel ölçüm değerleri dağılımı Tablo 37’de verildi. Yüksek arteriyel tansiyon eşik değeri olarak sistolik tansiyon 140 mmHg ve diastolik tansiyon 90 mmHg olarak alındı. Sistolik tansiyon ≥ 140 mmHg veya diastolik tansiyon ≥ 90 mmHg saptananlar hipertansif olarak kabul edildi. Hasta grubunda yüksek tansiyon ölçüm oranı %15 (n=15), kontrol grubunda %42,6 (n=43) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla yüksek tansiyon oranları saptandı.

Hasta grubu tansiyon arteriyel yüksekliği bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0.001$).

Tablo 37. Hasta ve kontrol grubunun yüksek tansiyon oranları

Grup	TANSİYON		Toplam	Test istatistiği (Pearson ki-kare)
	Sistolik TA<140 veya diastolik TA<90	Sistolik TA≥140 mmHg veya diastolik TA≥90 mmHg		
Hasta (n=100)	85 (%85)	15 (%15)	100 (%100)	p<0,001
Kontrol (n=101)	58 (%57)	43 (%43)	101 (%100)	

TA: Tansiyon arterial

Hasta ve kontrol grubunun inme öyküsü varlığı Tablo 38’de verildi. Hasta grubunda %23 oranında, kontrol grubunda %55,4 oranında inme öyküsü saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001).

Hasta grubu inme öyküsü bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi (p<0.001).

Tablo 38. Hasta ve kontrol grubunun inme öyküsü oranları

Grup	İnme öyküsü		Toplam	Test istatistiği (Pearson Ki-kare testi)
	Yok	Var		
Hasta (n=100)	77 (%77)	23 (%23)	100 (%100)	p<0,001
Kontrol (n=101)	45 (%45)	56 (%55)	101(%100)	

Kanayan hasta grubundaki önceki GİS kanama öyküsü varlığı Tablo 39’da verildi. Hasta grubunun %9’unda (n=9) GİS kanama öyküsü saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Tablo 39. Hasta grubunun GİS kanama öyküsü

GİS kanama öyküsü	Yok	Var	Toplam	Test istatistiği (Pearson ki-kare testi)
Hasta (n=100)	91 (%91)	9 (%9)	100 (%100)	p<0,05

GİS: Gastrointestinal sistem.

Hasta ve kontrol grubunda atrial fibrilasyon varlığı Tablo 40’da verildi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p=0,179). Atrial fibrilasyon oranları birbirine yakın bulundu.

Hasta grubu atrial fibrilasyon sıklığı bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı değildi ($p=0,230$).

Tablo 40. Hasta ve kontrol grubundaki atrial fibrilasyon sıklığı

Grup	Atrial fibrilasyon			Test istatistiği Pearson Ki-kare
	Yok	Var	Toplam	
Hasta (n=100)	56 (%56)	44 (%44)	100 (%100)	p=0,179
Kontrol (n=101)	47 (%47)	54 (%53)	101 (%100)	

Hasta ve kontrol grubunun tedavilerini başlayan ve takip eden uzmanlık branşlarına göre dağılım Tablo 41’de verildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Kanayan grupta %55 (n=55) ile en çok kardiyoloji bölümünün hastaları olduğu saptandı. Kardiyoloji tarafından takip edilen hasta grubu (n=55, %56) ile kontrol grubu (n=43, %44) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Nöroloji bölümü tarafından takip edilen hasta grubu (n=21, %29) ile kontrol grubu (n=51, %71) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Göğüs hastalıkları bölümü tarafından takip edilen hasta grubu (n=8, %80) ile kontrol grubu (n=2, %20) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kalp damar cerrahisi bölümü tarafından takip edilen hasta grubu (n=16, %80) ile kontrol grubu (n=4, %20) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Hasta grubu tedaviyi izleyen branş bakımından karşılaştırıldığında bulunan fark istatistiksel yönden anlamlı idi ($p<0,001$).

Tablo 41. Hasta ve kontrol grubunu izleyen hekimlerin uzmanlık branşlarının dağılımı

Grup	TEDAVİYİ İZLEYEN BRANŞ				Test istatistiği Pearson Ki-kare
	Kardiyoloji	Nöroloji *	Göğüs Hastalıkları	Kalp ** damar cerrahisi	
Hasta (n=100)	55 (%56)	21 (%29)	8 (%80)	16 (%80)	p<0,001
Kontrol (n=101)	43 (%44)	51 (%71)	2(%20)	4 (%20)	
Toplam (n=201)	98 (%100)	72(%100)	10 (%100)	20 (%100)	

* $p\leq 0,05$, ** $p<0,05$

Hasta grubuna kullanılan eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma miktarları Tablo 42’de verilmiştir. Tüm kanayan hastalara kullanılan eritrosit süspansiyonu ortalama 2 ünite, ortalama taze donmuş plazma ortalama 2 ünite bulundu.

Tablo 42. Hasta grubuna tedavide kullanılan kan ürünlerinin ortalama değerleri

	Eritrosit Süspansiyonu	Taze Donmuş Plazma
Ortalama	2,10	2,72
En küçük	0	0
En büyük	9	23
Standart sapma	2,130	2,839
Ortanca	2	2

İkili kıyaslamalar sonucunda $p < 0,20$ olarak bulunan cinsiyet, yaş (< 65 , ≥ 65), eşlik eden hastalık varlığı, tansiyon, inme öyküsü ve atrial fibrilasyon varlığı değişkenleri lojistik regresyon analizine konarak yaş ve eşlik eden hastalık varlığının kanama üzerinde etkisinin olduğu görülmüştür. 65 yaş ve üzerinde 2,8 (1,409-5,563) ve eşlik eden hastalığı olanlarda ise 5,597 (1,376-22,770) kat daha fazla kanama olmaktadır.

Gerek hasta, gerekse kontrol grubunda eşlik eden hastalık ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktur (sırasıyla $r_1 = 0,038$, $p_1 = 0,709$, $r_2 = -0,014$, $p = 0,892$).

Cinsiyet yönünden majör ve minör kanama arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 1,000$).

Yaş grubu yönünden majör ve minör kanama arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 1,000$).

Eşlik eden hastalık yönünden majör ve minör kanama arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,057$).

Tansiyon yönünden majör ve minör kanama arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,537$).

İnme öyküsü yönünden majör ve minör kanama arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,088$).

Atrial fibrilasyon öyküsü yönünden majör ve minör kanama arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,190$).

Yapılan ikili kıyaslamalarda $p<0,20$ 'nin altında olan parametreler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde inme öyküsünün 3,224 (güven aralığı:1,081-9,61) kat major kanamayı arttırdığı bulunmuştur.

Çalışma grupları Landefeld ve ark.larının (3) çalışmasındaki risk gruplamasına uygun şekilde puanlanarak risk gruplarına ayrıldı. Tablo 43'de bu çalışmadaki risk faktörlerine göre puanlama sistemi verildi.

Tablo 43. Çalışma grubunun risk puanlaması ve risk grubu sınıflaması

Klinik risk faktörü	Puan
Yaş $\geq$ 65	1
İnme öyküsü	1
Gastrointestinal kanama öyküsü	1
Ciddi eşlik eden hastalık	1
Atrial fibrilasyon	1

0 puan: düşük risk, **1-2 puan:** orta risk, **3 ve üzeri puan:** yüksek risk.

Çalışma grubunun risk grubu bakımından dağılımı Tablo 44'de verildi. Risk grubu bakımından gruplararası istatistiksel yönden anlamlı fark yoktur ($p=0,815$). Düşük risk grubundaki hasta grubu ($n=1$, %1) ile kontrol grubu ($n=2$, %2), orta risk grubundaki hasta grubu ($n=49$, %49) ile kontrol grubu ($n=47$, %47), yüksek risk grubundaki hasta grubu ($n=50$, %50) ile kontrol grubu ($n=52$, %52) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri $>0,05$).

Tablo 44. Çalışma grubunun risk grubu bakımından dağılımı

Grup	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	Toplam	Test istatistiği (Pearson ki-kare)
Hasta (n=100)	1 (%1)	49 (%49)	50 (%50)	100 (%100)	$p=0,815$
Kontrol (n=101)	2 (%2)	47 (%46,5)	52 (%51,5)	101 (%100)	

Tablo 45-46'da hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve İNR değeri gösterilmiştir.

Tablo 45. Hasta grubunun isim, protokol numarası, cinsiyet, yaş, international normalization ratio değerini gösteren tablo

No	Hasta Adı Soyadı	Protokol no	Cinsiyeti	Yaş	İNR değeri
1	İ.A.	92502	Erkek	60	10 üzeri
2	S.G	24892	Erkek	55	2.44
3	M.A.	60752	Erkek	55	4.27
4	S.D.	84145	Erkek	51	10 üzeri
5	E.Y.	161009	Kadın	74	6.5
6	A.Ç.	312404	Erkek	75	17.8
7	B.İ.	328619	Erkek	70	21.29
8	K.K.	119007	Erkek	73	13.55
9	M.M.	322992	Erkek	59	9.15
10	H.Ç.	248975	Erkek	65	3.66
11	R.A.G.	69958	Erkek	77	3.12
12	R.T.	303710	Kadın	75	10 üzeri
13	K.Ş.	318626	Kadın	70	7.96
14	R.T.	208685	Erkek	58	10
15	Ş.A.	344179	Kadın	71	10 üzeri
16	Z.K.	1540	Kadın	51	3.48
17	R.İ.	351374	Erkek	66	10 üzeri
18	M.S.	347017	Kadın	76	10.2
19	M.E.	325659	Erkek	75	19.08
20	Y.C.	301608	Erkek	54	4.41
21	F.E.	265235	Erkek	80	7
22	S.Ö.	341491	Erkek	49	10 üzeri
23	H.B.	293578	Erkek	65	50.95
24	B.Ö.	15532	Kadın	58	8.09
25	A.P.	366143	Erkek	75	15.18
26	K.Ü.	301662	Erkek	63	10 üzeri
27	S.D.	126605	Kadın	57	5.53
28	M.K.	65344	Kadın	78	8.44
29	F.E.	369687	Kadın	73	6.31
30	H.U.	370830	Kadın	68	3.93
31	M.T.	366575	Erkek	73	10 üzeri
32	S.E.	371427	Kadın	50	1.48
33	E.K.	68066	Kadın	75	2.37
34	B.D.	203701	Erkek	66	4.84
35	A.A.	290368	Erkek	72	5.18
36	E.A.	374728	Kadın	76	5.05
37	A.E.	380035	Erkek	47	10 üzeri
38	C.A.	309907	Erkek	60	10 üzeri
39	F.B.	200914	Kadın	70	8
40	A.H.	14535	Kadın	72	1.66
41	H.P.	250741	Kadın	76	8.77
42	S.K.	202240	Kadın	79	6.34
43	N.Y.	232136	Erkek	74	10 üzeri
44	M.G.	145920	Erkek	62	3.17
45	Y.S.	257823	Erkek	69	10 üzeri
46	A.K.	98307	Kadın	58	9.05
47	A.T.	321268	Erkek	48	7.86
48	K.B.	182972	Kadın	77	6.83
49	M.Ö.	246654	Erkek	60	1.82

İNR: International normalization ratio.

Tablo 45. (devamı) Hasta grubunun isim, protokol numarası, cinsiyet, yaş, international normalization ratio değerini gösteren tablo

No	Hasta Adı Soyadı	Protokol no	Cinsiyeti	Yaş	İNR değeri
50	H.A.	10986	Kadın	70	5.43
51	A.V.	293718	Erkek	67	13.72
52	R.Y.	19033	Kadın	60	10 üzeri
53	S.A.	391225	Erkek	74	4.17
54	S.B.	370699	Erkek	50	6.75
55	S.T.	276703	Kadın	73	3.04
56	K.T.	153485	Kadın	68	6
57	M.P.	375333	Erkek	80	10 üzeri
58	S.T.	67295	Kadın	51	12.89
59	F.B.	266505	Erkek	64	7.98
60	İ.Ö.	397497	Erkek	62	10 üzeri
61	A.S.	111831	Erkek	71	6
62	G.A.	221098	Kadın	62	6.7
63	A.H.B.	148075	erkek	76	1.41
64	N.Ö.	379789	Kadın	53	1.79
65	M.U.	249093	kadın	69	6.08
66	M.E.	269180	Kadın	75	8.82
67	E.H.	78911	Kadın	53	12.51
68	M.Ç.	433198	Erkek	68	4.51
69	M.Ö.	402776	Erkek	62	11.05
70	R.K.	264841	Erkek	74	4.83
71	S.G.	381518	Kadın	73	10 üzeri
72	C.Ö.	377567	Erkek	80	10 üzeri
73	G.E.	200602	Erkek	69	10 üzeri
74	N.Ş.	182738	Kadın	69	3.08
75	H.E.	409186	Kadın	69	7.14
76	G.E.	64010	Kadın	69	8.16
77	F.D.	231380	Kadın	78	10 üzeri
78	N.K.	374704	Kadın	80	20.38
79	R.Y.	215123	Erkek	68	3.85
80	N.D.	409779	Kadın	73	6.55
81	B.D.	398631	Erkek	61	10.07
82	E.H.	388109	Kadın	76	19.18
83	P.K.	395150	Kadın	77	10 üzeri
84	M.Ç.	187314	Erkek	73	2.91
85	H.B.İ.	419224	Erkek	75	10 üzeri
86	S.S.	65613	Kadın	65	11.92
87	K.U.	224835	Erkek	80	6.49
88	S.E.	168780	Erkek	66	11.15
89	N.U.	420100	Kadın	72	12.54
90	R.T.	40465	Erkek	79	5.63
91	M.A.Z.	25990	Erkek	69	13.04
92	M.A.	410874	Erkek	76	4.35
93	F.G.	70137	Kadın	78	10 üzeri
94	M.D.	187782	Kadın	25	3.98
95	K.Ç.	422033	Erkek	74	13.23
96	A.K.	290000	Kadın	50	9.31
97	M.F.	431643	Erkek	54	2.27
98	K.S.	75257	Erkek	69	5.49
99	A.M.	273467	Erkek	58	32.33
100	A.Ş.	447002	Erkek	70	2.97

İNR: International normalization ratio.

Tablo 46. Kontrol grubunun isim, protokol numarası, cinsiyet, yaş, international normalization ratio değerini gösteren tablo

No	Hasta Adı-Soyadı	Protokol no	Cinsiyeti	Yaş	İNR değeri
1	S.A.	5225	Kadın	52	1.53
2	C.Ç	324688	Kadın	69	2.1
3	A.G.	379835	Erkek	43	2.02
4	H.D.	174640	Erkek	63	1.14
5	A.V.	4522	Kadın	71	1.38
6	S.K.	32660	Kadın	56	2.24
7	Z.S.	31986	Erkek	64	2.48
8	H.D.	49849	Erkek	54	3.08
9	P.T.	382922	Kadın	46	1.44
10	G.A.	262286	Kadın	40	2.95
11	F.İ.	133801	Erkek	79	1.3
12	M.R.B.	403387	Erkek	64	1.38
13	E.E.	147449	Kadın	73	18.14
14	M.A.	315343	Kadın	54	2.27
15	M.Ö.	60793	Kadın	73	1.72
16	A.Ç.	51476	Erkek	57	2.98
17	N.G.	116638	Erkek	61	1.64
18	S.Ç.	371517	Kadın	59	2.41
19	S.A.	210913	Kadın	61	1.16
20	N.B.	325127	Kadın	46	3.03
21	C.K.	248905	Erkek	62	1.7
22	N.E.	8661	Kadın	83	2.73
23	B.K.	233457	Kadın	67	1.16
24	Ö.T.	21754	Erkek	71	2.21
25	L.S.	420494	Kadın	69	4.78
26	S.S.	45943	Erkek	72	2.64
27	H.A.	175623	Erkek	44	2.42
28	S.B.	354305	Kadın	75	1.83
29	Ş.S.	279686	Kadın	65	4.83
30	S.D.	62380	Erkek	41	2.29
31	E.K.	12187	Kadın	54	2.35
32	E.A.	36766	Kadın	84	2.36
33	E.K.	298608	Kadın	56	3.5
34	M.A.	384695	Erkek	60	3.04
35	S.Y.	351316	Kadın	30	1.41
36	G.M.	382731	Kadın	65	1.94
37	F.T.	19511	Kadın	56	2.16
38	S.A.	420096	Erkek	63	1.45
39	O.K.	410099	Erkek	70	2.21
40	A.D.	415883	Kadın	50	1.99
41	A.T.	235842	Kadın	73	2.64
42	E.V.	355289	Erkek	57	2.43
43	K.K.	28736	Erkek	60	3.88
44	S.E.	218414	Erkek	63	1.84
45	C.G.	284741	Kadın	72	1.94
46	F.A.	421329	Kadın	70	1.36
47	Z.U.	303768	Kadın	65	2.19
48	S.K.	56130	Kadın	36	1.27
49	M.E.	385680	Erkek	60	1.61
50	M.M.H.	8203	Erkek	71	2.43

İNR: International normalization ratio.

Tablo 46. (devamı) Kontrol grubunun isim, protokol numarası, cinsiyet, yaş, international normalization ratio değerini gösteren tablo

No	Hasta Adı-Soyadı	Protokol no	Cinsiyeti	Yaş	İNR değeri
51	M.A.	7337	Erkek	60	1.58
52	N.Ş.	389015	Erkek	63	1.61
53	G.A.	30487	Kadın	72	1.71
54	K.B.	380147	Erkek	69	1.56
55	A.U.	128603	Erkek	57	1.92
56	R.Ç.	157707	Kadın	83	1.24
57	E.D.	207815	Kadın	79	1.83
58	S.U.	106358	Kadın	74	1.8
59	R.A.	262812	Erkek	58	2.08
60	M.K.	402886	Kadın	42	1
61	N.M.	41708	Kadın	55	2.02
62	A.Ş.	400662	Erkek	72	2.1
63	M.M.	182206	Erkek	46	1.65
64	M.T.	197652	Kadın	72	2.27
65	R.G.	401338	Kadın	83	2.36
66	K.G.	104056	Erkek	54	1.7
67	M.A.Ç.	171998	Erkek	73	1.23
68	Y.S.	416983	Kadın	41	1.19
69	N.E.	297589	Kadın	74	2.42
70	M.C.	8505	Erkek	76	1.88
71	A.T.	235842	Kadın	73	2.87
72	F.Y.	414852	Kadın	77	1.8
73	N.S.	192598	Kadın	80	1.9
74	Ş.K.	146640	Erkek	69	2.62
75	M.T.	251943	Erkek	68	2.29
76	H.C.	315228	Kadın	88	2.2
77	B.Ç.	118921	Kadın	87	2.31
78	Y.K.	165505	Erkek	67	3.19
78	S.Ö.	178218	Kadın	44	1.95
80	G.Ö.	5058	Kadın	53	1.97
81	S.K.	2904	erkek	89	1.56
82	H.K.	375700	kadın	81	1.92
83	Ş.T.	378496	Kadın	65	1.15
84	M.Y.	157559	Kadın	64	1.14
85	L.Y.	75140	Erkek	69	1.76
86	H.K.	226701	Kadın	64	2.45
87	A.D.	340210	Erkek	72	1.64
88	M.T.	27456	Kadın	64	2.08
89	A.G.	225571	Erkek	67	2.12
90	M.N.Ç.	25087	Erkek	80	1.5
91	Ö.M.	89815	Erkek	71	2.14
92	D.D.	381142	Erkek	68	5.12
93	A.Ş.	7385	Kadın	77	1.79
94	S.İ.	103959	Erkek	84	2.32
95	N.D.	16999	Kadın	73	3.74
96	E.A.	377007	Erkek	50	1.67
97	E.A.	326977	Kadın	76	2.17
98	E.Z.	154320	Kadın	59	3.11
99	F.B.	451628	Kadın	73	3.04
100	N.Y.	16339	Erkek	16	2.01
101	O.M.	428512	Erkek	73	2.25

İNR: International normalization ratio.

TARTIŞMA

Bilindiği gibi varfarinin kullanımını kısıtlayan en önemli komplikasyonu kanamadır. Uzun dönem antikoagülasyon endikasyonu olan ancak kanama korkusundan ve yeterli izlem yapılamayacağı öngörüsünden dolayı hekimler reçetelendirememekte, hastalar ise kullanamamaktadır. Bu çalışmanın akademik önemi yanında günlük hekimlik pratiğinde oldukça önemli bir yeri olduğu kanısındayız. Bu ve benzeri pek çok çalışma yapılmıştır. Varfarin kullanım tecrübesi, izlem sıklığı, hastaların eğitim durumu ve konuya hakimiyeti gibi pek çok yandaş durum kanama sıklığını etkilemektedir. Sayılan gerekçelerle her yataklı kurumun kendi durumunu değerlendirmesi gerekmektedir. Bu amaçla çalışmamız planlanmıştır.

Bu çalışma sonunda kendi grubumuzda öne çıkan risk faktörlerini saptayarak bir risk sınıflama sistemi oluşturmak ve bilinenlerle karşılaştırmaya çalıştık. Bunun için yaş, cinsiyet, meslek, eğitim, eşlik eden hastalık, tedavi sırasında eşlik eden varfarinle etkileşimde bulunan ilaç ve bitkisel ürün kullanımı, eşlik eden hastalıklar, GİS kanama öyküsü, inme öyküsü, hastanın takibi ile ilgili durumlar üzerinde durduk. Yukarıda belirtilen faktörler literatürde bildirilen varfarin tedavisini etkileyen en önemli parametrelerdir.

İleri yaş (65 ve üzeri) varfarine bağlı kanamaları tetikleyen bilinen bir risk faktörüdür (3). Bu konuda yapılmış geniş ölçekli çalışmalarda, yaşın ne kadar etkili bir faktör olduğu Tablo 47’de özetlenmiştir. Landefeldin (3) yaptığı 565 hastalık çalışmada ileri yaşlı hastaların 3.2 kat majör kanama riski olduğu bulunmuştu. Beyth ve ark. nın (16) yaptığı çalışmada 65 yaş ve üzeri olmanın 2.7 kat kanama için risk olduğu bulundu. Yine Shireman ve ark. nın (74) yaptığı çalışmada da 70 yaş ve üstü AF’li hastaların yüksek riskli oldukları saptandı, 70 yaş

ve üzeri olmanın 1.63 kat daha fazla kanama riski taşıdığı bulundu. Fihn ve ark. nın (75) yaptığı çalışmada ise, 60 yaş ve üzerinde 1.10 kat, 80 yaş ve üzerinde 3.38 kat kanama riskini arttığı bulundu. Wallvik J ve ark. nın (76) çalışmasında 60-69 yaş arası hastalarda 2.9 kat, 70-79 yaş arası hastalarda 4.8 kat, 80 yaş ve üzeri hastalarda 6.6 kat artmış kanama riski bulundu. Biz çalışmamızı Landefeldin çalışmasından esinlenerek yürüttüğümüz için yaş açısından risk grubu olarak 65 yaş ve üzerini temel aldık.

Tablo 47. Geniş ölçekli çalışmalar ve bizim çalışmamızda saptanan yaş ile ilişkili major kanama risk artışları

Çalışma	Hasta sayısı (n)	Major kanama risk artışı	Yaş sınırı (yıl)
Landefeld ve ark. (3)	565	3.2	≥ 65 vs < 65
Beyth ve ark. (16)	556	2.7	≥ 65 vs < 65
Shireman ve ark. (74)	26345	1.63	≥ 70 vs < 70
Fihn ve ark. (75)	2376	1.10 3.38	≥ 60 vs < 60 ≥ 80 vs < 80
Wallvik ve ark. (76)	2731	2.9 4.8 6.6	60-69 vs < 60 70-79 vs < 70 ≥ 80 vs < 80
Özgenel ve ark.	100	2.8	≥ 65 vs < 65

Biz çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında ve hasta grubu içinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Kanayan hasta grubunun daha yaşlı olduğunu saptadı. Cox-regresyon analizinde ileri yaş bir risk faktörü olarak ortaya kondu ve ≥ 65 yaşın kanama riskini 2.8 kat arttırdığını bulduk. Yani bizim verilerimiz de literatür bilgilerini destekler nitelikteydi. Gelişmiş ülkelerin nüfus örgüsü incelendiğinde yaşlı nüfusun arttığı görülmektedir. 60 yaş üzeri nüfus ABD için %18, İngiltere ve Fransa için %22, Almanya için %26 olarak belirlenmiştir (77). Bizim ülkemizde yaşlı nüfus oranı %7 civarındadır (78). Ancak ileride bizim ülkemizin de bu sorunla karşılaşacağı anlamına gelmektedir. Ayrıca aterosklerotik hastalıkların (inmeler, iskemik kalp hastalıkları gibi) bu yaş döneminde görülme sıklığı da göz önüne alındığında yaşın ne kadar önemli bir parametre olduğu anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda 65 yaş ve üzeri grubun gençlere göre 2.8 kat daha fazla varfarinle ilişkili kanama ile karşılaştığını görmekteyiz. Çalışma örneklem hacminin küçük olması bu risk katsayısının diğer çalışmalara göre daha düşük kalmasına yol açmıştır. Buna göre varfarin reçetelendirmeye niyetlenen hekim veya hekimlerin bu durumu göz önüne alıp yaşlı grupta daha iyi izlem ve daha iyi bilgilendirme yapması gerektiği kanısındayız.

İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerinde cinsiyet oldukça önemlidir. Bazı ilaçların yan etkilerinin insidansı cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Sitokrom p450 enzimlerinin yaptığı oksidasyonda meydana gelen azalma erkeklerde kadınlardan daha fazla olur. Genellikle kadınların bazı ilaçlara karşı daha duyarlı oldukları iddia edilir (79). Varfarinin kanama komplikasyonu konusunda cinsiyetin yeri tartışmalıdır. Erkek veya kadın üstünlüğünün varlığı veya cinsiyetin önemi olmadığını vurgulayan çalışmalar bildirilmiştir. Biz çalışmamızda cinsiyetin kanama üzerine etkisini saptayamadık. Shireman ve ark.ları. (74) kadın cinsiyetin, Lindh ve ark. (80) erkek cinsiyetin bağımsız risk faktörü olduğunu bildirirken, diğer birkaç çalışmada aynen bizde olduğu gibi cinsiyetin önemli olmadığı bildirilmiştir (3,81-83). Bu bulgularla günlük yaşamda cinsiyetin daha az etkili bir parametre olduğu göz önüne alınmalıdır.

Kanama komplikasyonlarının oluşumunda varfarin kullanımı, izlemi, hastanın ilaç hakkındaki bilgi düzeyi ve eğitim düzeyinin önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu amaçla kanaması olan grubun eğitim düzeyi kanaması olmayan grupla farklılık taşıyıp taşımadığını araştırmak istedik.

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da okuryazar olmama durumu kanamalı grupta fazla idi (n=21, %21). Okuryazar olmama oranı hasta ve kontrol grubunda sırasıyla %21 (n=21) ve %10,9 (n=11) olarak, lise eğitim düzeyini de sırasıyla %3 (n=3), %12,9 (n=13) olarak bulduk. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunsa da (p=0,027), Cox-regresyon analizinde eğitim düzeyi risk faktörü olarak bulunamadı. Varfarin gibi metabolizması pek çok durumdan etkilenen bir ilacın kullanımı tabii ki belli bir entellektüel düzey gerektirir. Bu nedenle okuryazar olmayanların veya entelektüel düzey düşüklüğünün kanama riskini arttıracığı açıktır. Diğer gelişmiş ülkelerde okuryazarlık sorunu olmadığından bu durumu karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Risk faktörü olarak saptayamamızın nedeni ise, olgu sayısının azlığıdır. Çünkü p değeri anlamlı iken regresyon analizinde anlamlı olmaması ancak örneklem hacminin küçük olması ile açıklanabilmektedir. Varfarin kullanacak hasta grubunda akla gelmeyecek bir parametre olan okuryazarlığın bu verilerle dikkat edilmesi gereken bir nokta olduğu kanısındayız.

Landefeld ve ark. nın (3) çalışmasında İNR 2.0 üzerindeki değerlerde 3.1 kat kanama riskinin arttığı bildirilmişti. Lindh ve ark. nın (80) çalışmasında hedef İNR'nin üzerindeki her 1.0 artış için 46 kat artmış risk belirlendi. Biz olgularımızın İNR düzeylerini, subterapötik (<2.0), terapötik (2.0-3.0), supratherapötik (3.01-5.00, 5.01-10.0, >10.1) olmak üzere gruplara ayırdık. İNR değeri ile kanama komplikasyonu arasında lineer bir ilişki olmadığı

gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda bu lineer ilişkiyi ortaya koyamadık. Bu sonuçlardan da görüldüğü gibi supratrapötik aralıkta olan bir İNR değeri varlığında hekimin ve hastanın dikkatli olması ve uygun tedavi rejimi yanında izlemin daha sık yapılması gerekmektedir. Bizim çalışma sonuçlarımız bir durumu daha vurgulamaktadır. Kanaması olmayan grup demek İNR değerlerinin terapötik aralıkta olması demek değildir. Hastalarımızın yaklaşık yarısının (%47,5, n=48) İNR değeri 2'nin altında bulunmuştur. Yani olguların yarısı varfarini almazsa da olur anlamına gelmektedir. Dünya geneline bakıldığında da aynı durumlar görülmektedir. Çok merkezli randomize çalışmalarda İNR kontrolleri çok iyi izlenirken bile, bu oran en iyi takip edilen İsveç'te bile, %77'yi geçememiştir (84). Kalra ve ark.'nın (85) bir çalışmasında İNR<2.00 hastaların oranı %25, 2.0-3.0 arası hastaların oranı %66, >3.0 olan hastaların oranı %9 olduğu, günlük pratikte ise İNR<2.0 olan hastaların oranı %26, İNR 2.0-3.0 olan hastaların oranı %61, İNR>3.0 olan hastaların oranı %13 olarak bulundu. Bu rakamlardan da anlaşılacağı üzere hedef İNR'yi sağlamak tüm dünyada çözülemeyen bir problem olarak karşımızdadır.

Çalışmamızda kanamalı hasta grubunun %32'sinin (n=32) 5-10 arası İNR değerinde, %43'ünün (n=43) 10 üzeri İNR değerinde kanama geçirdiği ortaya çıktı. Kontrol grubunun %39'u (n=40) hedef İNR değeri olan 2.0-3.0 arası değere, %47,5'i İNR <2.0 değere, %10,9'u da 3.0-5.0 arası İNR değerine sahipti. Kontrol grubunda görülen değer dünya ortalama değerleri ile uyumlu bulundu. Bunun bir varfarin kullanıcısı hastanın hedef İNR değere ulaşma oranının hiçbir zaman %100'e yakın olmadığını gösteren bir bulgu olduğunu düşünmekteyiz. Terapötik aralığın altında olması bu hastaların ilaç almalarına rağmen risk altında olduğunu göstermektedir ve varfarine alternatif sabit dozda uygun yanıt veren ilaçlara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Hasta grubunun varfarin endikasyon oranlarına bakıldığında hastaların ağırlıklı olarak kardiyak nedenlerle varfarinle antikoagüle edildiğini görmekteyiz. Endikasyon sayılarına bakıldığında AF, protez kalp kapağı endikasyonlarının hasta grubunun %59'unda karşımıza çıktığını görmekteyiz. Pulmoner emboli, derin ven trombozunun daha az görüldüğünü göz önünde bulundurursak, bu bahsettiğimiz kardiyak endikasyonlara sahip olan hastaları takip eden hekimlerin hastalarda gelişebilecek kanama komplikasyonu açısından daha dikkatli olmaları gerekmektedir. AF ve protez kalp kapağı olan hastaların çoklu ilaç kullanımı da göz önüne alındığında varfarin metabolizmasını etkileyen pek çok ilaca dikkat etmek gereği ortaya çıkmaktadır.

Yanıtlanması gereken bir diğer soru ise kanama komplikasyonun, varfarin başlanmasından ne kadar zaman sonra ortaya çıkmaktadır? Varfarin başladıktan sonra İNR değerlerinin terapötik aralıkta olması için bir süre geçmekte ve bu süre zarfında İNR değerleri ya subterapötik ya da supraterapötik aralıkta saptanmaktadır. Bu nedenle kanama ataklarının erken dönemde ortaya çıkması öngörülebilmektedir. Biz de çalışmamızda varfarin kullanmaya başlanması ile kanama ataklarının ortaya çıkması arasındaki zaman ilişkisini araştırmak istedik. Hasta grubunun varfarin kullanımında ilk kanama ataklarına kadar geçen sürenin iki dönemde pik yaptığını saptadık. Bizim çalışmamızda hastaların ilk kanama ataklarını %47 oranında 1 yıl üzeri dönemde ve ilk 3 aylık dönemde %39 oranında kanama geçirdiklerini bulduk. Landefeld'in (3) çalışmasında ilk bir aylık majör kanama oranı %3, 1 yıl sonrasında ise %0,3 olarak bulunmuştu. Bizim hastalarımızın önemli bir kısmının ilk 3 aylık dönemde kanama atağı geçirdiğini göz önüne alırsak, varfarin reçeteleyen hekimlerin tedavinin ilk 3 aylık döneminde kanama açısından daha dikkatli olmaları gerekmektedir. 1 yıldan sonraki dönemde artan kanama komplikasyon oranı varfarin kullanıcısı hastaların hayatlarının herhangi bir döneminde bu durumla karşılaşma riski taşıdığını göstermektedir. Bunun yanında ilk bir yılda kanama geçirmeyenlerin nasılsa kanama olmuyor diye izleme aralıklarını açmasına bağlı olduğu ortaya çıkmaktadır. Hasta ve kontrol grubunun büyük çoğunluğunun 1 yıl ve üzeri varfarin kullanıcısı olduğu da belirlendi.

International normalization ratio değerleri bireyler arasında %60 oranında (86), aynı bireyde %11 oranında farklı zamanlarda değişkenlik gösterir (87). Bu biyolojik değişimlerin temel nedenleri, yaş, cinsiyet, kullanılan ilaçlar, hekimler ve varfarin kullanıcısının genetik yapısıdır. Varfarinin farmakolojik hedef molekülü VKORC1 enzimidir. Bu enzimin polimorfik allelleri varfarinin etkinliğinde değişime yani varfarinin etkili ya da direnci olmasına yol açar. CYP2C9 enzimi ise varfarin metabolizmasında rol oynayan enzimdir. Bu enzimin aktivitesine göre varfarin ya hızlı ya da yavaş metabolize edilir ve buna bağlı İNR değişimleri ortaya çıkar. Çalışmamızda İNR değişimlerinde bu iki enzimin polimorfizmlerinin yeri açısından bir çalışma yapılamamıştır. Bunun yerine İNR değişimleri haftalık ilaç dozu ile değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun büyük oranda (sırasıyla %49 ve %63) 35 mg/haftadan az ve 35-50 mg/hafta arası dozda varfarin kullandıkları belirlendi. Görüldüğü gibi kontrol grubunun ilaç kullanım oranı veya İNR hedef değerlerine ulaşma oranı daha az dozda ortaya çıkmaktadır. Bunda hasta grubunun daha çok ilaç kullanması etken olduğu düşünülmektedir.

International normalization ratio izlemlerinin aynı merkezlerden yapılması oldukça önemlidir. İNR düzeylerini saptanmasında preanalitik hatalar oldukça büyük bir yer tutmaktadır. Flebotomi aşamasında turnike uygulamasından, kanın alınıp antikoagülan ile yeterince karışmasından, kan örneğinin taşınmasından, tetkik yapılncaya kadar sürenin geçmesinden ve kullanılan otomatik koagülometrelerin kalibrasyonuna kadar pek çok noktada hata payı vardır. Bu nedenle aynı merkezden izlem yapılması ve İNR sonucuna göre aynı klinik veya hekimin doz önerisi yapması etken olmaktadır.

Hasta ve kontrol grubu arasında İNR takibinin sabit bir merkezden yapılıp yapılmadığı ile ilişkili olarak hasta grubu (sırasıyla %64 ve %99) aleyhinde belirgin bir farklılık saptandı. Elde ettiğimiz sonuç yukarıda sözü edilen durumu açıklamaktadır. Kontrol grubunda %99 oranında aynı merkezden izlem yapıldığı görülmektedir. Bir varfarin kullanıcısının tek bir merkezden İNR takibi yaptırmasının hastanın kanama riskini azaltacağı kanaatindeyiz. Bununla birlikte Matchar DB ve ark. nın (88) yaptığı bir çalışmada bir grup hastanın kendi kendine İNR izlemi ile klinikte İNR izlemi arasında karşılaştırma yapılmış. İnme riskinde azalma, ölüm, majör kanama oranlarında iki yaklaşım arasında bir farklılık saptanmamış. Sadece minör kanama oranında artış görülmüş. Bu sonuçlardan yola çıkılarak klinik izlemi zor olabilecek hastaların kendi kendine İNR izlemi yolu ile tedaviye uyumu arttırılabilir.

Hasta ve kontrol grubunu takip eden hekimin sabit olma durumu ile ilişkili olarak kontrol grubumuz aleyhine bir sonuç ortaya çıktı (sırasıyla %56 ve %16). Biz bu durumu, Üniversite Hastanemizdeki çalışan poliklinik hekimlerimizin poliklinik rotasyonlarının sık sık değişmesi ve bunun neticesinde hastanın her periyodik kontrolünde farklı bir hekimle karşılaşması ile açıklamaktayız. Bu durum hastanemizde bir antikoagülan polikliniği ihtiyacını doğurmaktadır.

International noramlization ratio değerinin terapötik aralıklarda olmasına yarayan diğer bir etken ise düzenli İNR izlemleridir. Sık ve düzenli izlem kanama komplikasyonlarını engelleyecektir ve nitekim uluslararası (56) ve ulusal (89) kılavuzlar 3-4 haftada bir izlem önermektedirler. Kanama olmayan kontrol grubumuzda düzenli izlem oranı %96 iken, hasta grubunda %60 oranında bulunmuştur. Bu durumun hastalarda kanama gerçekleşmesi açısından riskli olduğunu düşünmekteyiz. Bu sonuç gösteriyor ki, İNR izlem düzenliliği kanama riskini azaltmaktadır.

Hasta ve kontrol grubunun takip sıklığı karşılaştırma analizlerinde, özellikle 1-2 aylık takip sıklığı (%40, %78) ve takipsizlik oranlarında (%26; %0) hasta grubu aleyhine bir sonuç

görmekteyiz. Bu durum bizde 4-8 haftalık takip periyodunun aşılmamasının olası kanamaları önleme açısından bir önlem olabileceği kanaatini uyandırmaktadır.

Hasta ve kontrol grubumuz arasındaki ilaç hakkındaki bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda çok yetersiz olgu oranının (%73'e karşın kontrol grubunda %27) daha fazla olduğu görülmektedir. Her iki grupta da ilaç hakkında çok iyi (%28, %31) ve iyi bilgi düzeyine sahip olanların yüzdesinin az olması bize hekimlerin bu ilaçla ilgili olarak hastaları yeterince bilgilendirmediklerini, ilacı kullanıcılarına yeterince anlatmadıklarını düşündürmektedir. İlaç hakkındaki farkındalık oranının artması hastanın gereksiz varfarinin kanama riskini arttırıcı NSAİİler gibi ilaçların kullanımını azaltacak, hastanın İNR izlem sıklığını, düzenliliğini arttıracak, ilacın kanama komplikasyonlarında azalmaya yol açacaktır. İlaç yanında besinle ilişkili etkileşimler konusunda da bilgilendirmenin yararı olacağı kanaatindeyiz.

Varfarin kullanıcıları genellikle yaşlı hastalar olup ve bu grupta eşlik eden hastalık sık olduğundan çoklu ilaç kullanımları mevcuttur. Varfarin metabolizmasını etkileyen ilaçlar CYP2C9 enziminin inhibisyon veya aktivasyonuna bağlı olarak İNR düzeylerinde farklı etkiler meydana getirmektedirler. Bu nedenle hasta ve kontrol grupları arasında varfarinle herhangi bir şekilde etkileşen ilaç (ASA, NSAİİ, heparin, klopidoğrel, antiepileptikler, antibiyotikler, antidepresanlar, antihiperlipidemikler, tiroid ilaçları, amiodaron, allopürinol, metformin) kullanım oranlarını araştırdık. Bu tür ilaç kullanma oranının hasta grubunda daha fazla olduğunu bulduk (sırasıyla %71, %36). Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Zhang'ın yaptığı çalışmada (90) varfarin ve sefalosporinlerle beraber varfarin kullanımında tek başına varfarin kullanımına göre artmış bir kanama prevalansı saptanmış, ancak benzer ilişki nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar/siklooksijenaz-2 inhibitörleri, amiodaron, fenofibratla beraberlikte saptanamamıştı. Bizim çalışmamızda hasta grubunda NSAİİ kullanım oranı (%21 n=21) kontrol grubuna (%4, n=4) göre, amiodaron kullanımı hasta grubunda (%19, n=10) kontrol grubuna göre (%2, n=2) daha fazla bulundu. Özellikle NSAİİ ilaçlar ve gelişmiş güzel kullanılan ASA, sık reçetelenen ve varfarinin kanama riskini arttıran ilaçlardır. Biz bu ilaçların mümkün olduğunca kullanılmamasını, hastaya uygulanması zorunlu ise hastanın İNR takip sıklığının arttırılmasını ve hastaya da bu konuda bilgi verilmesini önermekteyiz.

Günlük yaşamda bir diğer önemli nokta besin değeri taşımayan bitkisel ürünlerin kullanılmasıdır. Bu ürünler gerek primer ve gerekse sekonder hemostazı etkileyerek normal hemostazı bozmaktadır. Bunun yanında varfarin metabolizmasını da etkileyebilmektedir.

Hasta ve kontrol grubu arasında varfarinle etkileşen bitkisel ürün kullanımı arasındaki ilişkiyi araştırdık. İlginçtir ki, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla bitkisel ürün kullanımı saptadık (sırasıyla; %1 ve %8). Ancak bilinen ilaç etkileşimleri olan bitkisel ürünlerin kullanımının kanama riskini arttırdığı bilinmektedir. Biz çalışmamızda bunu gösteremedik ancak, varfarin kullanıcılarının bu ürünlerden sakınmaları gerektiğini düşünmekteyiz. Kullanılan ürünlerin çeşitliliği nedeni ile saptadığımız ürünlerin İNR üzerine etkisi olmayanlar cinsten olabilir kanaatindeyiz.

Araştırmamızda kanamalı hastalardaki kanamaları majör ve minör kanama olmak üzere ikiye ayırdık. Majör kanamaları 2 ünite ve daha fazla eritrosit süspansiyonu gerektiren kanamalar, minör kanamaları 1 ünite eritrosit süspansiyonu gerektiren veya hiç eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerektirmeyen kanamalar olarak değerlendirdik. %54 oranında hasta grubu majör kanama oranına sahipti. Sadece hemoptizi ile başvuran bir olgumuz ölüm ile sonuçlandı (mortalite oranı %1).

En sık kanama odağı, üst gastrointestinal sistem (%39, n=39) olarak belirlendi. Bunu %22 (n=22) oranında çoklu kanama odakları ve %14 oranında (n=14) hematüri izledi. Gastrointestinal kanaldan kaynaklanan kanamalarda daha fazla majör kanama olması dikkat çekiciydi (n=34, %63). Nitekim risk sınıflama modellerinde GİS kanama öyküsünün varlığı önemli bir ölçüt olarak kabul edilmiştir. Varfarin kullanıcılarının eğitiminde en sık kanama odağının GİS olduğu belirtilmeli ve melena-hematokezya açısından günlük dışkı kontrolü yapılması önerilmelidir.

Hasta ve kontrol grubunda eşlik eden hastalık oranları karşılaştırıldığında yandaş hastalık oranlarının hasta grubunda daha fazla olduğu saptandı. Yapılan birkaç çalışmada yandaş hastalık varlığının kanama için risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır. Biz çalışmamızda eşlik eden hastalık varlığının 5.6 kat kanama riskini arttırdığını belirledik. Shireman ve ark. nın (74) çalışmasında en sık görülen eşlik eden hastalıklar hipertansiyon ve kalp hastalıkları idi. Bizim çalışmamızda en sık görülen eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (%39,1), kalp hastalıkları (%36), diyabet (%8,1) olarak belirlendi. Eşlik eden hastalığı olan hasta grubunun kanama açısından daha riskli olmasının nedenlerinin de çoklu ilaç kullanımı olmasıdır ve bu grup hastalar hem yeterince bilgilendirilmeli hem de düzenli aralıklarla izlenmelidir.

Hasta ve kontrol grubunun sistolik veya diastolik tansiyon değerleri karşılaştırıldığında, kontrol grubu lehine bir hipertansiyon oranı ile karşılaştık. Biz bunu kanamalı dönemde bakılan tansiyon değerinin rölatif olarak daha düşük olması ile açıklamaya

çalıştık. Landefeld ve ark. nın (3) yaptığı çalışmada kanamalı hastalarda sistolik tansiyon değeri 140 mmHg'nin üzerine çıktığında hastaların kanama riski arttığı saptanmıştı. Ancak biz çalışmamızda bunu ortaya koyamadık. Hasta grubumuz kendi içinde karşılaştırıldığında %85 oranda hasta normotansif, %15 hastada hipertansif değerler saptadık.

Gruplar arasındaki inme öyküsü karşılaştırıldığında, kontrol grubunda daha fazla inme öyküsü oranı olduğunu gördük. Ancak Landefeld ve ark. nın (3) yaptığı çalışmada inme öyküsünün majör kanama riskini artırdığı saptandı. Biz de bu doğrultuda düşünmekteyiz. Biz çalışmamızda inme öyküsü varlığının 3.2 kat majör kanama riskini artırdığını saptadık. İnme öyküsü olan hastaların majör kanama açısından daha riskli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Hasta grubunda GİS kanama öyküsü mevcudiyeti %9 olarak saptandı. Landefeld ve ark. nın (3) çalışmasında GİS kanama öyküsü majör kanama riskini 2.9 kat artırdığı saptanmıştı. Beyth ve ark. nın (16) çalışmasında GİS kanama öyküsü hasta grubunda %10 olarak bulunmuştu ki bizim oranlarımıza yakındı.

Hasta ve kontrol grubu arasındaki atrial fibrilasyon oranlarına bakıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Landefeld ve ark. nın (3) çalışmasında atrial fibrilasyon varlığı majör kanama riskini 2.2 kat artırmaktaydı. Biz çalışmamızda örneklem hacmimizin küçük olması nedeniyle bunu destekleyemedik.

Hasta ve kontrol grubunu izleyen hekimlerin branş dağılımına bakıldığında, en sık kardiyologlar tarafından takip edilen hastaların (%56) kanama geçirdiği saptandı. AF' nin sık rastlanması ve antikoagülasyon yapılan bir durum olması sözkonusudur. Bu durum kardiyologlar aleyhine bir durum yaratmaktadır ancak sık ilaç yazılması demek, bu komplikasyonlarla sık karşılaşıyor demektir. Hastalara iyi eğitim verilmesi bakımından kardiyologların bu konuda daha dikkat etmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Öncelikle kendi grubumuzda bir risk sınıflaması yapabilir miyiz diye bir çalışma içine girdik. Ancak yaş ve eşlik eden hastalık dışında risk arttırıcı bir faktör saptayamadık. Bu büyük olasılıkla hasta sayımızın azlığı ile ilişkili idi. Bunun üzerine olgularımızı daha önce geçerliliği ispatlanmış ve iyi bilinen bir risk sınıflaması ile değerlendirmek istedik.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunu Landefeld ve ark. nın (3) çalışmasındaki risk gruplamasına uygun olacak şekilde düşük, orta, yüksek riskli olmak üzere risk gruplarına ayırdık. Düşük orta ve yüksek riskli hasta sayıları ilginçtir ki kanayan ve kanamayan grupta farklı çıkmadı. Bunda çalışmamızın örneklem hacminin küçük olması en büyük etkendi.

Sonuç olarak uzun dönem antikoagölasyon endikasyonu olan hasta grubunun yani günümüzde varfarin kullanıcısının bir takım sorunlarla karşılaşacağını belirtmek gerekir. Hastanın yaşam standardını ve hekime gitme alışkanlığını değiştirmesi yanında, hekimlerin de bu hasta grubuna yeterince zaman ayırarak eğitimlerini yapmasına ihtiyaç vardır. Varfarinin en önemli kısıtlamaları metabolizması ve sık laboratuvar izlemi gerekliliğidir. Uzun dönem antikoagölasyonda etkili, laboratuvar izlemi gerektirmeyen ve ilaç-besin etkileşimi olmayan bir antikoagöl ilaç bu alanda devrim yaratacaktır. Nitekim oral direkt antitrombin inhibitörleri ve antifaktör Xa inhibitörleri bu alanda kullanılmaya başlanmış ve oral direkt antitrombin inhibitörü AF’de, iskemik inme profilaksisinde kullanım endikasyonu almıştır. Uzun dönemde yan etkileri saptanmaz ise, özellikle AF’de, iskemik inme profilaksisinde varfarinin tahtı sallanacaktır. Ancak protez kalp kapağı, gebelikte tromboz ve çocuklukta tromboz gibi endikasyonlarda varfarin hala altın standart bir tedavi seçeneği olarak durmaktadır.

SONUÇLAR

Bu çalışma, Kasım 2007 – Eylül 2010 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalınca kanama ile Acil Servise başvuran ve hastaneye yatan 100 varfarin kullanıcısı hasta ve kontrol grubu olarak alınan Trakya Üniversitesi poliklinikleri bünyesinde takip edilmekte olan 101 adet kanaması olmayan varfarin kullanıcısı ile yapıldı. Bu çalışmada gerek kanamalı ve gerekse kanamasız varfarin kullanıcılarında risk belirleme amaçlı alınan veriler gruplar arasında karşılaştırıldı. Çalışma grupları bir risk gruplamasına uygun şekilde puanlanarak risk gruplarına ayrıldı ve risk değerlendirmesi yapıldı.

1- Hasta grubunda 65 yaş ve üstü hasta sayısı %67 (n=67) iken, kontrol grubunda %53 (n=54) olarak bulundu. Hasta grubunda 65 yaş ve üstü hasta sayısının daha fazla olduğu görüldü (p=0,05). 65 ve üzeri yaşın varfarine bağlı kanamalarda sık görülen bir risk faktörü olduğunu görüldü.

2- Eğitim düzeyi bakımından okuryazar olmama durumu hasta grubunda daha fazla bulundu. Okuryazar olmamanın varfarine bağlı kanamalarda risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz.

3- Hasta grubunun ilk kanama ataklarını en sık ilacı kullanmalarından 1 yıl sonra ve ilacı kullanmaya başladıkları ilk 3 ay içinde geçirdikleri bulundu. Hastaların ilacı kullanmaya başladıkları ilk 3 aydaki kanama oranlarının yüksek olması nedeniyle bu dönemde daha dikkat edilmesi ve izlemin sıklaştırılması gerekmektedir.

4- İNR izlemini sabit bir merkezden yaptıran bireyler kontrol grubunda %64 oranında iken, hasta grubunda %36 oranında hasta grubunda bulundu. Hasta grubunda İNR izleminin

daha az oranda tek bir merkezden yapıldığı görüldü. İNR izlem merkezinin sabit olmamasının varfarinle ilişkili kanamalarda önemli olduğu düşünüldü.

5- Hasta grubunun %40'ının 2 aydan uzun sürede bir izlendiği ya da izlemsiz kaldığı görüldü. Bu sonuçlar göstermektedir ki, hastaların önemli bir kısmı varfarin izlemi için önerilen 4 haftalık zamandan daha uzun sürelerle izlenmekte veya hiç izlenmemektedir.

6- Hasta grubunun %72'sinin, kontrol grubunun ise %70'inin ilaç hakkında kabul edilebilir düzeyden daha az bilgiye sahip olduğu saptandı. Bu sonuçlara göre hekimlerin varfarin hakkında varfarin kullanan hastaları yeterince bilgilendirmedikleri ortaya çıkmaktadır.

7- Hasta grubunda varfarinle etkileşen ilaç kullanma oranı %71 iken, kontrol grubun %36 olduğu görüldü. Hasta grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında NSAİİ, asetilsalisilik asit ve amiodaron kullanma oranı daha fazla bulundu. Bu ve benzeri varfarinle etkileşen ilaçların kullanımının kanamayı arttırıcı faktörlerden biri olduğunu düşünmekteyiz.

8- Kanayan hastaları izleyen branşların oranları kardiyoloji %55, nöroloji %21, kalp-damar cerrahisi %16, göğüs hastalıkları %8 şeklinde bulundu. Kardiyologların hastalarının daha fazla kanama geçirdiği, kardiyologların bu konuda daha dikkatli olmaları gerektiği kanaatindeyiz.

9- 65 yaş ve üzerinde 2,8 (güven aralığı:1,409-5,563) ve eşlik eden hastalığı olanlarda ise 5,597 (güven aralığı: 1,376-22,770) kat daha fazla kanama olduğu belirlendi.

10- İnme öyküsünün major kanamayı 3,224 (güven aralığı:1,081-9,61) kat arttırdığı bulundu.

ÖZET

Varfarin uzun süreli oral antikoagülasyonda kullanılan en yaygın oral antikoagülan ajandır. Ancak kullanımını kısıtlayan ve morbiditeyi ve mortaliteyi arttıran en önemli yan etkisi kanamadır. Kanamayı kolaylaştırıcı risk faktörleri arasında 65 ve üzeri yaş, eşlik eden hastalıklar, varfarinle etkileşen ilaç kullanımı, inme ve gastrointestinal kanama öyküsü gibi durumlar sayılabilir. Bu konuda yapılmış geniş ölçekli çalışmalarda kanamayı kolaylaştırıcı risk gruplarını saptamaya yönelik girişimler olmuş ve geçerliliği ispatlanmış risk grupları oluşturulmuştur. Bu çalışmalar temel alınarak bir anket çalışması ile topladığımız verilerle biz de varfarinle ilişkili kanama geçiren hasta ve kanama geçirmeyen varfarin kullanıcısı olan kontrol gruplarımızda karşılaştırma yaparak risk değerlendirmesi yapmaya çalıştık. Acil servise kanama ile başvuran varfarin kullanan 100 hasta ile (ort. yaş; $66,97 \pm 9,94$ yıl [25-80]; %56 erkek, %44 kadın) polikliniklere international normalization ratio izlemi için başvuran kanaması olmayan 101 varfarin kullanıcısı (ort. yaş; $64,29 \pm 13,24$ yıl [18-89]; %45 erkek, %55 kadın) birey çalışmaya alındı. Veriler karşılaştırmalı istatistiksel değerlendirmeye tabi tutuldu.

65 yaş ve üzerinde 2,8 (güven aralığı:1,40-5,56) ve eşlik eden hastalığı olanlarda ise 5,6 (güven aralığı: 1,37-22,77) kat daha fazla kanama olduğunu belirledik. İnme öyküsünün 3,2 (güven aralığı:1,08-9,61) kat major kanamayı arttırdığını bulduk. Eğitim seviyesinde düşüklüğün varfarinle ilişkili kanama için risk faktörü olabileceğini, hastaların önemli oranda ilacı kullanmaya başladıkları ilk 3 ay içinde kanama açısından risk altında olduğunu, international normalization ratio izleminin sabit bir merkezden ve düzenli yapılmasının

kanama açısından riski azaltacağını, kardiyologlar tarafından izlenen hastaların daha yüksek oranda kanama komplikasyonu ile karşı karşıya kaldığını belirledik.

Sonuç olarak ileri yaşta varfarin kullanan bireylerin kültürel durumuna göre, iyi bir bilgilendirme yapılması gerektiği, kullandığı ilaçlar, altta yatan hastalıklar ve aynı merkezden ve düzenli aralıklarla izlem yapılması gerektiği kanısındayız. Varfarin kullanıcısı hasta ve varfarini reçeteleyen doktorların bu konuda dikkat etmesi gerekmektedir. Gelecekte varfarinin bu sınırlamalarını taşımayan yeni oral antikoagülanlar pratik yaşama girinceye kadar, morbidite ve mortaliteyi arttırmamak için dikkatli olunmalıdır.

Anahtar kelimeler: Varfarin, oral antikoagülasyon, kanama, risk.

COMPARISON OF RISK FACTORS FOR WARFARIN-ASSOCIATED BLEEDING

SUMMARY

Warfarin is the most commonly used oral agent for long term anticoagulation. Nevertheless, bleeding is the most frequent side effect of warfarin which increases mortality as well as morbidity, thereby restricting its use. Risk factors for bleeding include age (65 and over), concomitant diseases, use of drugs which may interact with warfarin, previous history of stroke or gastrointestinal bleeding. Risk groups of tendency for bleeding have been reported in large-scale studies. Based on these studies, we aimed to evaluate the risk of bleeding with a questionnaire based method in patients with warfarin associated bleeding and in patients under warfarin without bleeding. 100 patients with bleeding under warfarin (med. age $66,97 \pm 9,94$ years; 56% male and 44% female) and 101 patients who has been monitored for international normalization ratio in our outpatient clinic (med. age $64,29 \pm 13,24$ years; 45% male, 55% female) were enrolled in the study. Data were statistically analyzed.

The prevalence of bleeding was observed to be 2,8 fold (confidence interval: 1,40-5,56) more in patients who are 65 years or over while 5,6 fold more in patients with concomitant disease (confidence interval: 1,376-22,770). History of stroke was observed to increase major bleeding 3,2 fold (confidence interval: 1,08-9,61). We have also observed that lack of education may be a risk factor for warfarin associated bleeding, while patients may be under risk for bleeding in the first 3-months' period of medication. Regular monitoring of

international normalization ratio in a certain center may decrease the risk while bleeding was more frequently observed in patients who have been followed up by cardiologists.

In conclusion, we believe that older patients under warfarin treatment should be informed according to their education status and their medications and concomitant diseases should be monitored on a regular basis by the same centers. Patients taking warfarin and physicians prescribing warfarin should be cautious about these issues until new oral anticoagulants without restrictions of warfarin are developed.

Key words: Warfarin, oral anticoagulation, bleeding, risk.

KAYNAKLAR

1. Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. An update on heparins at the beginning of the newmillenium. *Semin Thromb Hemost* 2000;26 (suppl 1):5-21.
2. Hoffman MDM. A cell-based model of hemostasis. *Tromb Haemost* 2001;85:95865.
3. Campbell HA, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease: IV. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. *J Biol C* 1941;138:21-33.
4. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: Incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144-52.
5. Landefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L. Bleeding in outpatients treated with warfarin: Relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am J Med* 1989;87:153-9.
6. Editorial (Atrial Fibrillation Investigators): Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
7. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevs F, Glader B. Disorders of Hemostasis and coagulation. In: Greer J (Ed.). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th Edition vol 2. Philadelphia: Wolters Kluwer business; 2004. p.1738-40.
8. Fasco MJ, Principe LM, Walsh WA, Friedman PA. Warfarin inhibition of vitamin K 2, 3 epoxide reductase in rat liver microsomes. *Biochemistry* 1983;22:5655-60.
9. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119 (Suppl):8-21.
10. O'Reilly RA. The pharmacodynamics of the oral anticoagulant drugs. *Prog Hemost Thromb* 1974;2:175-213.

11. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994;121:676-83.
12. Deitcher SR. Interpretation of the international normalized ratio (INR) in patients with liver disease. *Lancet* 2002;359:47-8.
13. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome p450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-9.
14. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, Gent M, Turpie AG et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-81.
15. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119(Suppl):108-21.
16. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-9.
17. Goldman L, Ausiello D. Antitrombotik tedavi (Çeviri: Ünal S). Uzun Ö, Terzioğlu E (Editörler). *Cecil Textbook of Medicine 22nci Baskı*. Ankara: Güneş Kitabevi;2006. s.162-3.
18. Raju TN. The Nobel chronicles. *Lancet* 1999; 353:761.
19. Suttie JW. The importance of menaquinones in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 1995; 15:399-417.
20. Tikkanen TK. Determination of phylloquinone and mena quinones in foods by HPLC (Dissertation). Helsinki: University of Helsinki; 2001.
21. Olson RE. The function and metabolism of vitamin K. *Ann. Rev. Nutr.* 1984; 4:281-337.
22. Shearer MJ. Vitamin K. *The Lancet* 1995; 345(28): 229-34.
23. Suzer O. Farmakolojinin temelleri. 2. Basım, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2002 s.381.
24. Baykal Y, Işık A.T, Sağlam K, Erikçi S, Koçar İ. H. Antikoagulan ve trombolitik tedavi GATA Basımevi, Temmuz 2002, s.32-47.
25. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160-98.
26. Dharmananda S. Warfarin and Chinese Medicine. Institute for Traditional Medicine. Portland,Oregon December 2004.<http://www.itmonline.org/arts/warfarin.htm> (1 of 16).
27. Uras F, Uras AR. Protrombinin dünü-bugünü. Ed. Ulutin ON. IV. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi Kitabı s.85-95, İstanbul, 2003.

28. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp, S.O. (ed.), 11. Baskı Ankara: Pelikan yayınevi; 2005. s.495-9.
29. Breckenridge A, Orme M, Wesseling H, Lewis RJ, Gibbons R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the enantiomers of warfarin in man. Clin Pharmacol Ther 1974; 15(4):424-30.
30. Limdi, NA, Veenstra, DL. Warfarin pharmacogenetics. Pharmacotherapy. 2008;28:1084–97.
31. Li T, Chang CY, Jin DY, Lin PJ, Khvorova A, Stafford DW. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. Nature 2004;427(6974):541–4.
32. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. Nature 2004;427(6974):537–41.
33. Crowther MA. Oral direct thrombin inhibitors. In: Sasahara AA, Loscalzo J (Eds.) New therapeutic agents in thrombosis and thrombolysis. II.edition. New York: Marcel Dekker Inc; 2003. p:265-71.
34. Torn M, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy: effects on the risk of hemorrhage and thromboembolism. Arch Intern Med 2004;164:668-73.
35. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. BMJ 2002; 325:828-31.
36. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, Van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonist: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. Br J Haematol 2005;128:513-9.
37. Oden A, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death. A medical record linkage study. BMJ 2002;325:1073-5.
38. Handin R. Onkoloji ve hematoloji. Antikoagulan, fibrinolitik ve antitrombotik tedavi (çeviri: O. Nevruz, C. Beyan). (Çeviri editörü: Y. Sağlıker). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 15. Edisyon Cilt 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2004. s.758-9.
39. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86:516–21.
40. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–5.
41. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006;114:119–25.

42. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–53.
43. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–9.
44. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation:Virchow’s triad revisited. *Lancet* 2009;373:155–66.
45. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70.
46. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–12.
47. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–78.
48. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–51.
49. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*doi:10.1093/eurheartj/ehq278. In press 2010. www.escardio.org/guidelines.
50. Sour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990;322:428-32.
51. Mohr JP, Dennis WC, Jamez CG. Prosthetic cardiac valves Chapter 60,; *STROKE*, Fourth Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. p.1176-7.
52. Sarıgül A, Tanyeli Ö. Derin ven trombozunda güncel tedavi yaklaşımları Current treatment strategies in deep vein thrombosis *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;15(4):316-21.
53. Elmen W: Antiphospholipid antibodies: New complexities and new assays. *Arthritis Rheum* 1996;39:1441.
54. Shapiro SS: The Lupus anticoagulant antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med* 1996;47:533.
55. Kern W.F. PDQ Hematoloji (Çeviri: B. Ferhanoğlu) İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2005. s.418.
56. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite

- antiphospholipid syndrome; Report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;2(7):1309-11.
57. Gates PC, Barnett HJM. Venous disease: cortical veins and sinuses. In: Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM, eds. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Newyork: Churchill Livingstone, 1986:731-46.
 58. Bousser MG, Russell RR. Cerebral venous thrombosis. In: Warlow CP, Vn Gijn J (Eds.). *London: WB Saunders; 1997. p.47-87.*
 59. Stam J. Treatment of cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 1993;3:329.
 60. Halpern JP, Morris JGL, Driscoll GL. Anticoagulants and cerebral venous thrombosis. *Aust N Z J Med* 1984;14:643.
 61. Bick R, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability: Congenital and acquired causes of thrombosis. *Med Clin North Am* 1998; 82(3):409-58.
 62. Pekçelen Yüksel. Tromboz ve antitrombotik tedavi. *Klinik Hematoloji 2003 Nobel Tıp Kitabevleri, Bölüm 22;393-404.*
 63. Raskob GE, Hull RD, Pineo GF. Heparin, hirudin and related agents. In: Strauss M. Noujaim SR, Edmonson KG (Eds.). *Williams Hematology*. North America: McGraw-Hills Co.; 2001; Part X, Chapter 133,1793-1802.
 64. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American college of chest physicians evidence-based clinical practise guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(6 supply):234-56.
 65. Linhardt RJ, Günay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(3):5-16.
 66. Weitz J. Low-molecular weight heparins. *N Eng J Med* 1997;337(10):688-99.
 67. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular weight heparin: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:188.
 68. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparinantithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-dependent inhibitors. *J Clin Invest* 1990;86:385-91.
 69. Fareed J, Jeske W, Hoppensteadt D, Clarizio R, Walenga JM. Are the available low-molecular-weight heparin preparations the same? *Semin Thromb Hemost* 1996;22(1):77-91.
 70. Demir M, Vural Ö. Düşük molekül ağırlıklı heparinler: temel kavramlar. II. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjioloji Kongresi, 7-8 Kasım 2001.
 71. Walenga JM, Jeske WP, Bara L, Samama MM, Fareed J. Biochemical and pharmacological rationale for the development of a synthetic heparin pentasaccharide. *Thromb Res* 1997;86:1-36.

72. Walenga JM, Jeske WP, Samama MM, Frapaise FX, Bick RL, Fareed J. Fondaparinux: a synthetic heparin pentasaccharide as a new antithrombotic agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(3):397-407.
73. Turpie AG, Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR. New pentasaccharides for the prophylaxis of venous thromboembolism: clinical studies. *Chest* 2003; 123 (suppl 6):371-8.
74. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006; 130(5):1390-6.
75. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The national consortium of anticoagulation clinics. *Ann Intern Med* 1996;124(11):970-9.
76. Wallvik J, Sjölander A, Johansson L, Bjühr Ö, Jansson JH. Bleeding complications during warfarin treatment in primary healthcare centres compared with anticoagulation clinics. *Scand J Prim Health Care* 2007;25(2):123-8.
77. World health statistics 2010 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data page 155-160, <http://www.who.int/research/en>.
78. Türkiye İstatistik Kurumu, Türkiye İstatistik Yıllığı, 2009 sayfa 39, www.tuik.gov.tr/yillik.
79. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji 11.baskı, İlaçların yan etkisini değiştiren faktörler, Editör: Kayaalp O, Ankara: Hacettepe Taş Yayınları; 2005. s.92.
80. Lindh JD, Holm L, Dahl ML, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. *J Thromb thrombolysis* 2008;25(2):151-9.
81. Bussey HI, Rospond RM, Quandt CM, Clark GM. The safety and effectiveness of long-term warfarin therapy in an anticoagulation clinic. *Pharmacotherapy* 1989;9(4):214-9.
82. McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen Intern Med* 1998;13(5):311-6.
83. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian study on complications of oral anticoagulant therapy. *Lancet* 1996;348(9025):423-8.
84. Wallentin L, Salim Y, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of The RE-LY trial *The Lancet* 2010;376(9745):975–83.
85. Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ* 2000;320(7244):1236-9.

86. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Gade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972;287:324-7.
87. Van Geest-Daalderop JH, Péquériaux NC, van den Besselaar AM. Variability of INR in patients on stable long-term treatment with phenprocoumon and acenocoumarol and implications for analytical quality requirements. *Thromb Haemost* 2009;102(3):588-92.
88. David B. Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, Edson R, Uyeda L et al. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med* 2010;363:1608-20.
89. Demir M, Erdemli B, Kurtoğlu M, Öngen G, (Editörler). Ulusal venöz tromboembolizm profilaksi ve tedavi kılavuzu. İstanbul: Diasan basımevi; 2010. s.87.
90. Zhang K, Young C, Berger J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. *J Manag Care Pharm* 2006;12(8):640-8.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 / 101			
	PROTOKOL ADI	Varfarin Tedavisine Bağlı Kanama Komplikasyonlarında Risk Faktörlerinin Araştırılması			
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Muzaffer DEMİR			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı			
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu			
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	Araştırmacıların kendileri			
	FAZİ				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☒ Ulusal	☐ Çok Merkez ☐ Uluslararası		
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	30.06.2008		☒ Türkçe	☐ İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ Türkçe	☐ İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ			☐ Türkçe	☐ İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			☐ Türkçe	☐ İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 23 / 35	Tarih: 25. 12. 2008
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Muzaffer DEMİR'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Şafak Meriç ÖZGENEL 'in tez çalışması ile ilgili olarak Sağlık Bakanlığının 18.11.2008 tarih ve 069298 sayılı yazısına cevaben araştırma yürütücüsünün 15.12.2008 tarih ve 630 sayılı cevap yazısı incelendi. Araştırmacıların imzalı özgeçmişleri, bilgilendirilmiş olur formundaki tanıklık yapacak kişinin çalışma ekibi dışından biri olacağı şeklinde beyanları ve anket çalışması olması nedeniyle bilgilendirilmiş olur formundaki altı çizili satırların çıkartıldığı tespit edildi. Belgelerin çalışma dosyasına konmasına ve bir nüshasının ve kurulumuz karar yazısının Sağlık Bakanlığı Merkezi Etik Kuruluna gönderilmesine mevcudun oybirliği ile karar verildi.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ							
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi					
ÜYELER							
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza	
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H		
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ E ☐ H	☐ E ☐ H		
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H		

* Araştırma ile ilişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENLİ
Dekan

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Varfarine Bağlı Gelişen Kanamalarda Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması'dır.

Bu araştırmanın amacı, Varfarin kullanan hastalarda gelişen kanama olaylarının risk faktörlerini ortaya koymaktır. Bu araştırmada size herhangi bir Tedavi uygulanmayacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre süre bir defalık sorgulama ve dosya bilgilerini incelemek olup , araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 100 'dür.

Bu araştırma ile ilgili olarak sorulan bazı anket sorularına cevap vermek sizin sorumluluklarıdır.

Bu araştırmada sizin için riskler ve rahatsızlıklar söz konusu değildir; ancak siz ve diğer Varfarin kullanan hastalar için beklenen yararlar mevcuttur.

Bu araştırmanın tedavisinde uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan gibi alternatif tedavi ya da işlemler de bulunmamaktadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun için 235 93 31,(05352415667) no.lu telefondan Dr.Meriç ÖZGENEL'e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma hiçbir (kurum/kuruluş) tarafından desteklenmemektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz .

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Şafak Meriç ÖZGENEL

Görevi:Araş. Gör Dr.

Adresi: Trakya Üni. Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tel.-Faks:2357641

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden çalışma ekibi dışında bir kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmacılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (ör. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; **kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır.** Konuyla ilgili olarak T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurul yönergesi okunmalıdır.