



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE VARFARİN KULLANIMINA BAĞLI
KOMPLİKASYONLAR NEDENİ İLE BAŞVURAN
HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Evren UYGUNGÜL
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Cüneyt AYRIK

MERSİN – 2011



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE VARFARİN KULLANIMINA BAĞLI
KOMPLİKASYONLAR NEDENİ İLE BAŞVURAN
HASTALARDA RİSK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Evren UYGUNGÜL
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Cüneyt AYRIK

MERSİN – 2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında bilgisi ve hoŐđö-rüsü ile yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Cüneyt AYRIK'a, asistanlık eğitimime olan katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr. İsmet PARLAK'a, tezimin hazırlanmasında emeği geçen öğretim görevlisi Semra ERDOĞAN'a , asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarımdın hepsine, her zaman sevgi ve destekleriyle yanımda olan ailem, sevgili eşim Dr.Dilşat ve canım oğlum Utku'ya en içten duygularıyla, sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Evren UYGUNGÜL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	4
İNGİLİZCE ÖZET	5
GİRİŞ VE AMAÇ	6
GENEL BİLGİLER	8
Hemostaz Mekanizmaları	8
Primer hemostaz	9
Sekonder hemostaz	10
Fibrinolizis	11
Antikoagülasyon	12
Varfarin	12
Etki mekanizması	12
INR ve takip	13
Endikasyonları	14
İlaç etkileşimleri	15
Kanama ve tedavi	16
GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
BULGULAR	20
TARTIŞMA	26
SONUÇ VE ÖNERİLER	30
KAYNAKLAR	32
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	38
TABLolar DİZİNİ	39
GRAFİK VE SEKİLLER DİZİNİ	39

ÖZET

Çalışmamızda varfarin kullanımına bağlı kanama nedeni ile acil servise başvuran hastalar; varfarin kullanan ve kullanmaya başladığı dönemden beri eşlik eden kanaması olmayan kontrol grubu hastalar ile karşılaştırılmıştır. Bu şekilde, kanama gelişen hastalarda altta yatan risk faktörlerinin belirlenmesi, varfarine bağlı komplikasyonların engellenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanmıştır.

Kasım 2010 – Nisan 2011 tarihleri arasında, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisine başvuran ve varfarin kullanan 128 hasta çalışmamıza dahil edildi. Komplikasyon gelişen 65 çalışma grubu hasta, komplikasyon gelişmeyen 63 kontrol grubu ile değişik parametreler açısından karşılaştırılarak, kanamaya neden olabilecek risk faktörleri belirlenmeye çalışıldı.

Çalışılan parametreler değerlendirildiğinde; ortalama yaş, çalışma grubunda 61.98 ± 14.41 iken kontrol grubunda 61.89 ± 14.45 olarak hesaplandı. Çalışma grubunda INR seviyeleri (5.45 ± 3.98) kontrol grubuna göre (2.63 ± 1.71) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Kreatinin seviyesi, çalışma grubunda (1.14 ± 0.57 mg/dl) kontrol grubuna göre (0.94 ± 0.38 mg/dl) anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p = 0.042$). Hemogloblin düzeyi, çalışma grubunda (11.10 ± 2.68 mg/dl) kontrol grubuna göre (12.46 ± 2.12 mg/dl) düşük olup anlamlı bulundu ($p = 0.005$). BUN seviyesi, çalışma grubunda (50.3 ± 33.8 mg/dl) kontrol grubuna göre (37.56 ± 21.83 mg/dl) yüksek olup anlamlı bulundu ($p = 0.009$). CRP seviyesi, çalışma grubunda (39.83 ± 66.31 mg/dl) kontrol grubuna göre (15.46 ± 38.38 mg/dl) yüksek olup anlamlı bulundu ($p = 0.002$). Asetilsalisilik asit kullanımı, çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Sonuç olarak; varfarin kullanımına bağlı olarak gelişen kanamalarda INR, kreatinin, BUN, hemogloblin, CRP düzeyleri ve asetilsalisilik asit kullanımı anlamlı olup; bu parametreler zemininde ilaç kullanımının düzenlenmesi morbidite ve mortaliteyi azaltabilir.

Anahtar Sözcükler: Varfarin, kanama, INR, tromboemboli, asetilsalisilik asit

ABSTRACT

The aim of this study is to determine the bleeding risk factors in patients receiving warfarin to decrease mortality and morbidity.

A total of 128 warfarin user patients presenting to the emergency department of Mersin University Hospital between November 2010 and April 2011 were included in the study. 65 patients with developed complications compared with 63 non-complicated control group. Groups were compared with various parameters that might cause bleeding.

The average age of patient group was 61.98 ± 14.41 , whereas the average age of the control group was 61.89 ± 14.45 . The plasma levels of INR in patient group were significantly higher than the control group (5.45 ± 3.98 and 2.63 ± 1.71 , respectively). The plasma levels of creatinin in patient group were significantly higher than the control group (1.14 ± 0.57 mg/dl and 0.94 ± 0.38 mg/dl, respectively). The plasma levels of hemoglobin significantly lower than the control group (11.10 ± 2.68 mg/dl and 12.46 ± 2.12 mg/dl respectively). The plasma levels of BUN in patient group were significantly higher than the control group, (50.3 ± 33.8 mg/dl ; 37.56 ± 21.83 mg/dl, respectively). In patient group plasma levels of CRP was found to be significantly higher than control group (39.83 ± 66.31 mg/dl and 15.46 ± 38.38 mg/dl, respectively). Acetylsalicylic acid using rate was found to be significantly higher in patient group compared with control group ($p < 0.001$).

In conclusion; INR, creatinin, BUN, hemoglobin, CRP and using acetylsalicylic acid can be the risk factors for warfarin induced bleeding.

Keywords: warfarin, bleeding, INR, thromboembolism, acetylsalicylic acid

GİRİŞ VE AMAÇ

Arterlerin ve venlerin çeperinde ya da içinde kan dolaşan yapay yüzeylerde trombüs oluşumunu engelleyen ilaçlar günümüzde derin venöz trombozu, pulmoner emboli, stroke, kalp kapak replasmanı, atral fibrilasyon gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde ve proflaksisinde kullanılmaktadır. Bir oral antikoagülan olan varfarin de bu kapsamda günümüzde sıkça kullanılan bir ilaçtır¹.

Varfarin protrombin, faktör 7, faktör 9, faktör 10 ve diğer vitamin K bağımlı proteinlerin α (alfa) karboksilasyonunda rol oynayan vitamin K sikloepoksit redüktaz ve vitamin K redüktaz enzimlerini inhibe ederek, koagülasyon faktörlerinin aktivasyonunu engelleyip pıhtılaşmayı azaltmakta ya da önlemektedir². Varfarin gastrointestinal sistemden hızlı emilir ve oral alımdan yaklaşık 90 dakika sonra kanda maksimum düzeylere ulaşır. %99'u serum proteinlerine özellikle albumine bağlanır ve sadece serbest formu aktiftir. Aktif formunun yarılanma ömrü 36-48 saattir. Karaciğerde metabolize edilip safra ya da idrarla atılımı gerçekleşir. Bu süreçte serum proteinlere bağlanan ilaçların birlikte kullanımı, vitamin K eksikliği ya da malabsorpsiyonu, karaciğer ya da böbrek yetmezliği gibi eşlik eden hastalıkların varlığı, ileri yaş, diyetle etkinliğini değiştirebilen besin maddelerinin zenginliği gibi çeşitli faktörlerin mevcudiyeti ve yine ilacın teröpatik indeksinin dar olması, ilacın doz ayarlaması yapılmasını zorlaştırmaktadır^{3,4}. Günümüzde varfarin kullanan hastaların takibinde İnternal Normalized Ratio (INR) kullanılmaktadır. Altta yatan hastalığa göre varfarin kullanan hastalarda hedef INR seviyesi 2-3.5 arasında tutulmaya çalışılmaktadır. INR seviyelerindeki hedefe göre ilacın oral alımında doz ayarlanması rutin olarak yapılan bir uygulamadır. Tedavinin ilk dönemlerinde her ne kadar INR takipleri sık olsa da ilerleyen zamanlarda bu kontrol sürelerinin aralığı uzamaktadır. Bu kapsamda uzun dönem varfarin kullanan hastalarda daha belirgin olmak üzere ilaca bağlı yan etkiler altta yatan risk faktörlerinin etkisiyle de görülmeye başlamaktadır^{5,6}. Ancak ilginç olan bu yan etkiler hastanın INR seviyelerinden ya da düzenli kontrollerinden bağımsız da olabilmektedir⁷. Çeşitli çalışmalarda varfarin kullanan hastalar için risk skora sistemleri oluşturulmuştur. Temel olarak bakıldığında bu skora sistemlerinde yaş, stroke öyküsü, gastrointestinal kanama öyküsü, geçirilmiş MI öyküsü, Hct < %30,

kreatinin > 1.5 mg/dl, DM gibi kriterler kullanılarak hastalarda kanamaya eğilim araştırılmaktadır^{8,9}. Son zamanlarda hastalarda varfarine karşı oluşan aşırı duyarlılık ve buna bağlı kanama komplikasyonlarında, hastalarda bulunan VKORC1,CYP2C9 gibi varfarinin inaktif forma dönüşmesini sağlayan genlerin eksikliğinin de risk faktörleri arasında olduğu vurgulanmaktadır. Ancak rutin olarak bu skorlama sistemlerinin varfarin başlanacak hastalara uyarlanması ya da kullanılmasında ilacın teröpatik indeksinin darlığından dolayı sıkıntılar yaşanmaktadır^{10,11,12,13}.

Günümüzde varfarin kullanımına bağlı görülen en ciddi ve en sık komplikasyon kanamadır. Hedef INR aralığında bile olsa uzun süre kullanımlarda kanama riski %6-39'lar arasında seyredabilmektedir. Genelde diş eti kanaması, epistaksis, eklem içine kanama, cilt altına kanama gibi minör kanamalar sıkça gözlemlenmekle birlikte %0.9-2.7 oranında intrakraniyal kanama, gastrointestinal sistem kanamaları gibi major kanamalar da bildirilmektedir. İntrakraniyal kanamalı hastalarda da mortalite %10-68 arasında seyretmektedir¹⁴. Günümüzde komplikasyonlarının sıklığı ve major kanamalarda ortalama 7 gün olmak üzere 21 güne kadar uzayabilen hastaneye yatış süreleri ve buna bağlı yüksek tedavi maliyet oranları varfarin kullanan hastalarda ciddi sıkıntı yaratmaktadır^{15,16}. Yine yapılan çalışmalarda INR düzeylerine göre teröpatik aralıkta yer alan hasta sayılarının subteröpatik,suprateröpatik yada koagülapatik seviyelerde yer alan hasta sayılarına göre anlamlı oranlarda daha düşük seviyelerde bulunması ciddi bir sorun olduğundan doğru ilaç, doğru hasta ve doğru doz kavramı ele alınarak; yarar zarar oranının hesaplanarak varfarinin hastalara başlanması faydalı olacaktır^{17,18}.

Çalışmamızda, varfarin kullanımına bağlı gelişebilen kanamalarda risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır. Bu şekilde, kanamaların önüne geçebilmek için yarar zarar oranından gözden geçirilerek, morbidite ve mortalitenin azaltılması çalışmamızın amacını oluşturmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Kan, plazma içerisinde şekilli elemanlar ihtiva eden ve normal şartlarda damar içerisinde kaldığı sürece sıvı halini koruyan karmaşık bir yapı göstermektedir. Damar dışına çıktığında ise koagülasyon faktörleri, trombositler ve damar duvarının ortak çalışmalarıyla pıhtı adını verdiğimiz katı bir hal alarak kanamayı engelleyebilen çok önemli bir özelliğe sahiptir. Patolojik durumlarda damar içerisinde oluşan pıhtıya “trombus” adı verilirken¹⁹, damardaki kan akımını yerel olarak engelleyen, ya da yerinden ayrılıp daha ileride emboli yaparak kan akımını durduran bir trombus oluşumuyla (tromboembolizm) ortaya çıkan hastalıklara da, “trombotik bozukluklar” adı verilir²⁰.

Damar bütünlüğünü bozan bir zedelenmeden sonra organizmanın kan akımını sürdürebilme yeteneği yaşamsal önemdedir. Kanın bu durumda pıhtılaşabilmesi ve daha sonra da pıhtının ortadan kaldırılarak tekrar kan akımının sürdürülmesi ve zedelenmiş dokunun tamiri “Hemostaz” olarak adlandırılmaktadır.

Damar endoteli, trombositler, pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma inhibitörleri ve fibrinolitik sistem faktörleri hemostatik dengeyi sağlayan komponentler olup; pıhtı oluşumunu sağlayan koagülasyon ile pıhtının erimesinden sorumlu antikoagülasyon arasındaki bu denge hemostazı oluşturur²¹.

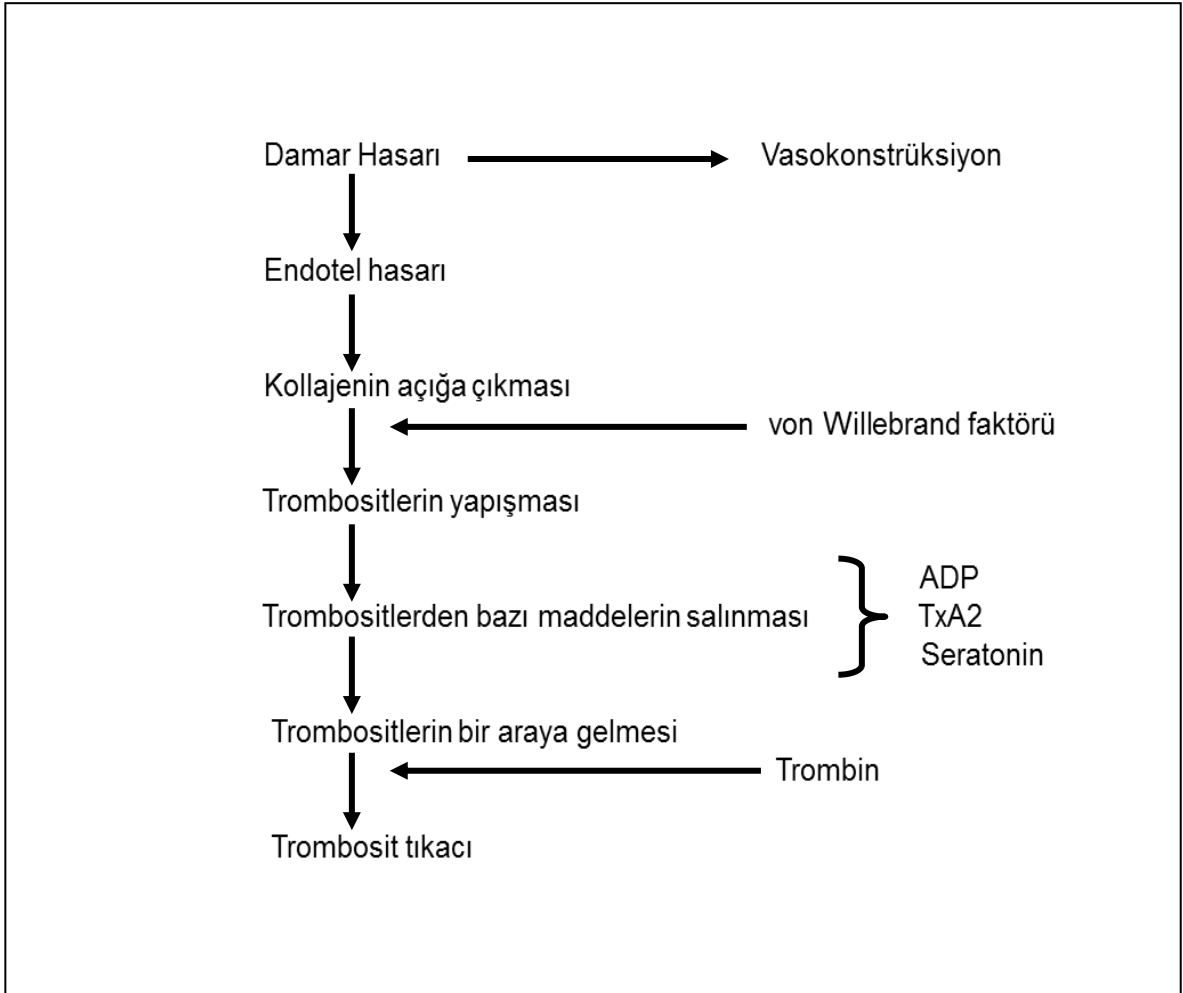
1. Hemostaz Mekanizmaları

Damarların intimal yüzeyi, endotel hücreleri ile çevrilidir. Bu hücreler, normal şartlarda, taşıdıkları antikoagülan özellikleri ile kanın akıcılığını güçlendirirler. Buna karşın, damar zedelenğinde, endotel hücreleri aktive olur ve antitrombotik özellik protrombotik özelliğe dönüşür. Damar zedelenmesi, aynı zamanda, subendotel damar duvarındaki trombojenik yapıların, dolaşan kanla ilişki kurmasına da neden olur. Bu ilişki, trombositler ve fibrin içeren hemostatik plağın hızlı bir şekilde oluşması sonucunu doğurur²².

Normal hemostatik sistemi, trombosit tıkaçlarının oluşturulduğu primer hemostaz ve fibrin bağlarının oluşturulduğu sekonder hemostaz oluşturur.

1.1. Primer Hemostaz

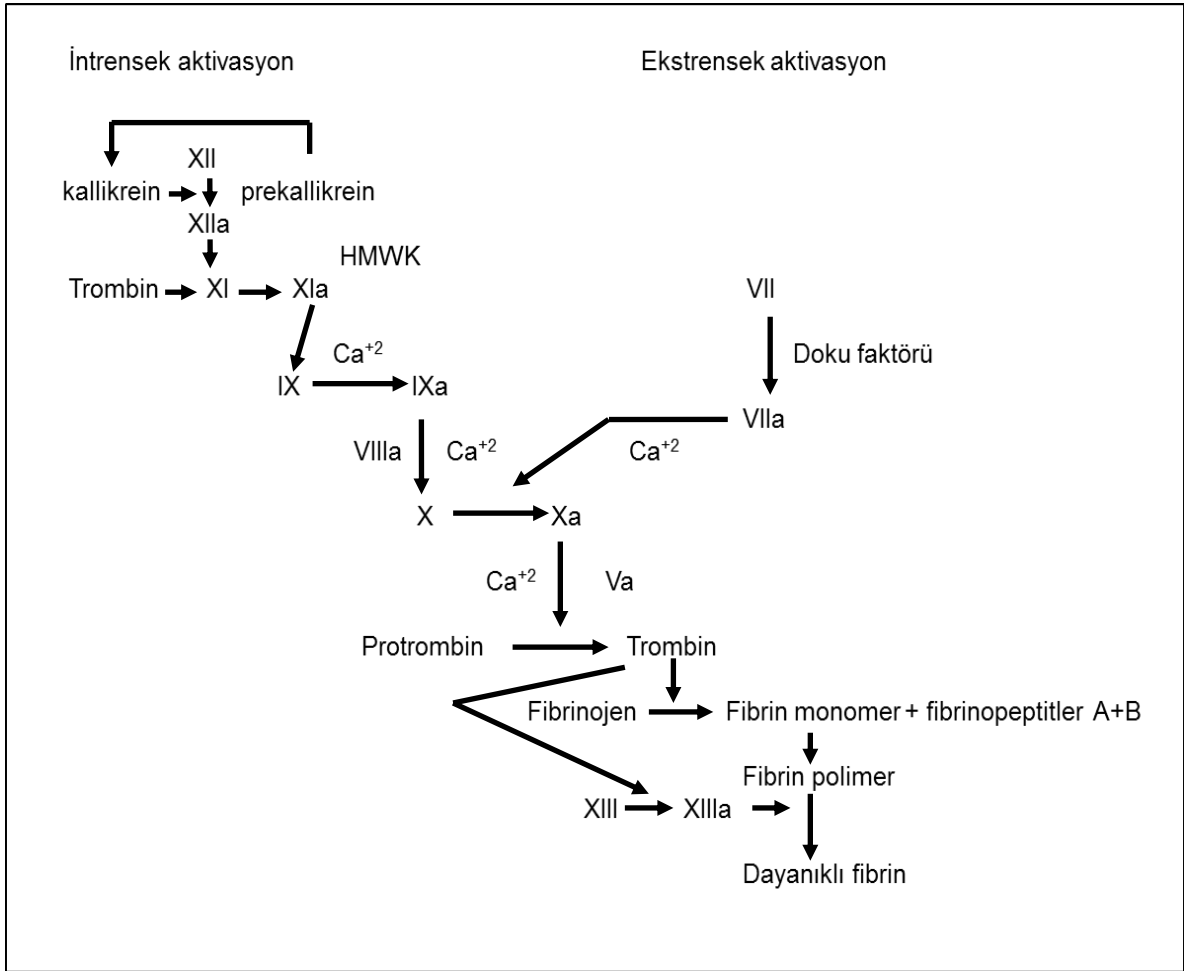
Kanama alanında trombositlerin von willebrand faktör aracılığı ile endotele bağlanarak, kanamayı önlemek için trombosit tıkaçları oluşturulması amaçlanır (Şekil 1). Trombosit endotel altında açığa çıkan kollajene von willebrand faktörü aracılığıyla yapışarak aktive olur. Şekil değiştirerek vazokonstrüksiyon ve trombosit agregasyonu yapan trombaksan A2 ve platelat aktive edici faktör (PAF) salgılar. Trombosit yüzeyindeki IIb/IIIa'yı bağlayan fibrinojen aracılığı ile daha fazla trombosit agregasyonu gelişir. Bu agregasyon sonucu primer trombosit tıkaçı oluşur.



Şekil 1. Primer Hemostaz²¹

1.2. Sekonder Hemostaz

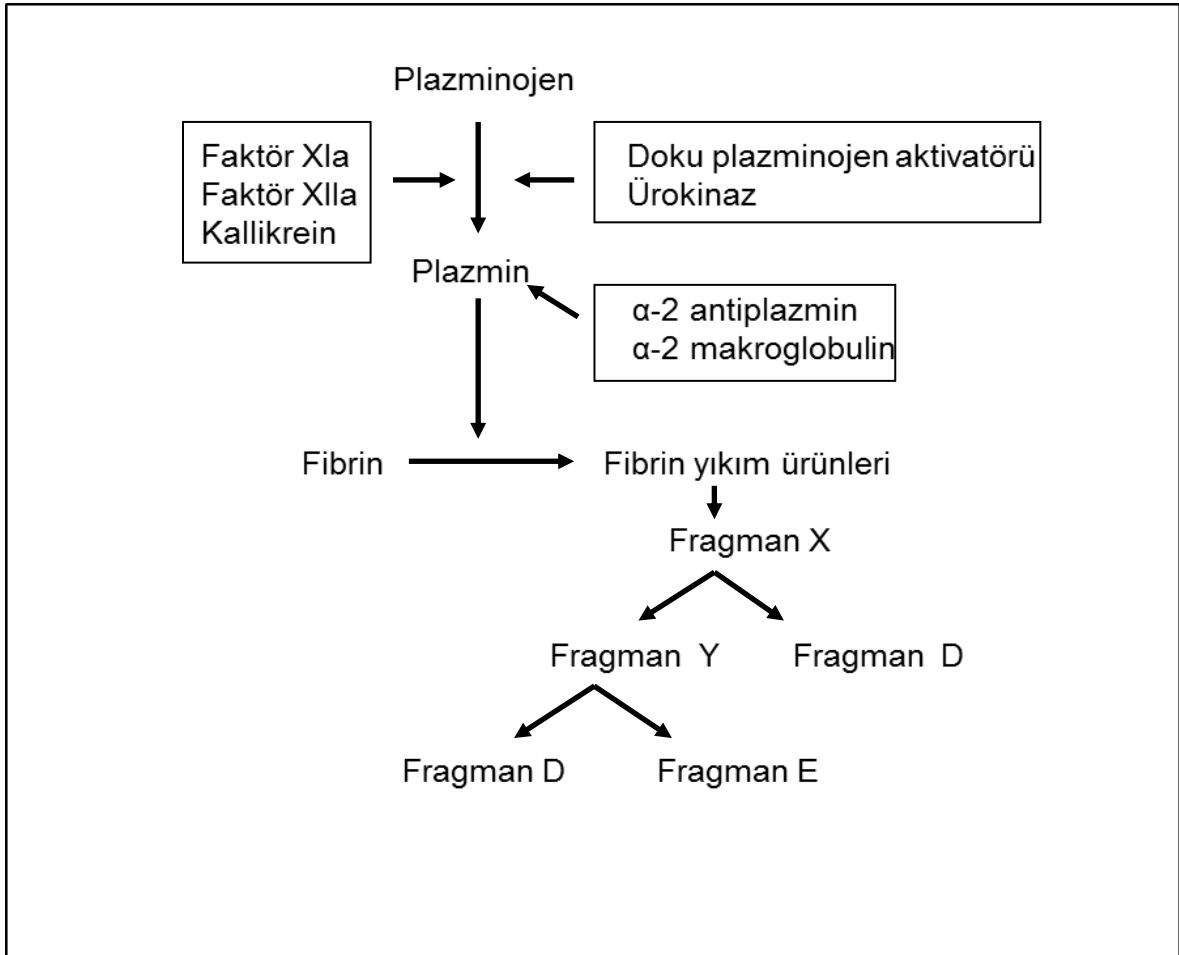
Plazma koagülasyon proteinlerinin belirli bir düzen içinde seyreden mekanizmaları oluşturduğu reaksiyonlar dizisidir (Şekil 2). İntrensek veya ekstrinsek yollar ile gerçekleşen reaksiyonlar sonrasında ortaya çıkan çapraz bağlı fibrin, çözünmeyen yapıda olup, primer hemostaz ile oluşan trombosit plağının kuvvetlenmesini sağlar. Bu evre, ayrıca doku faktörü içeren hücrelerin dolaşımdaki kanla temasıyla da başlayabilir²³. Pıhtılaşma proteinleri dolaşımda zimojen denen inaktif durumda bulunur. Pıhtılaşmanın başlamasıyla sınırlı proteolize uğrayarak aktif hale dönerler²⁴. Aktif proteinler diğer zimojenleri aktifleştiren bir zincirleme olayı başlatır. Sonuçta fibrinojen fibrine dönüşerek pıhtı oluşur^{25,26,27}.



Şekil 2. Sekonder Hemostaz²³

1.3. Fibrinolizis

Pıhtılaşmanın gerçekleşmesini sağlayan faktörler olduğu kadar aşırıya kaçmasını engelleyen faktörler de bir denge içinde görev yaparlar. Örneğin endotel hücreleri prostoglandin I₂, nitrik oksit ve ADP adlı maddeleri salgılayarak trombositlerin biraraya gelmesini engellerlerken kollagen, fibronektin ve von Willebrand faktörünü salgılayarak pıhtılaşmayı başlatırlar. Ortaya çıkan fibrin tıkaçı yine damar endotel hücrelerinden salgılanan doku plazminojen aktivatörü ile çözülmeye başlar ve aynı zamanda heparin ve trombomodülin de salgılanarak trombinin oluşumu engellenir²⁸. Bir başka engelleyici madde olan doku plazminojen aktivatör inhibitörü ise fibrinin çözülmesini engeller.



Şekil 3. Fibrinolizis²⁸

Antikoagölasyon

1846 yılında Rudolph Virchow tarafından öngörülen ve bugün virchow triadı olarak bilinen venöz kan akımı stazı, doku hasarı ve hiperkoagülabilite durumu trombus oluşumu için gerekli ortamı hazırlar. Antikoagöl tedavi ile bu trombus oluşumu önlenebileceği gibi trombotik hastalarda da emboli oluşumunun önüne geçilmesine yardımcı olabilmektedir²⁹.

Düşük molekül ağırlıklı heparin ve OAK'lar günümüzde tromboembolik birçok hastalığın tedavi ve profilaksisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında bu antikoagölünler:

- 1) AF'li hastalarda tromboembolik olayların önlenmesinde
- 2) Protez kalp kapaklı hastalarda tromboembolik olayların önlenmesinde
- 3) Venöz tromboemboli önlenmesinde ve tedavisinde
- 4) AMI ve valvüler kalp hastalıklarında
- 5) Periferik arter hastalıklarında
- 6) İnme ve tekrarlayan serebral infarktüslerde
- 7) PE önlenmesinde ve tedavisinde
- 8) Tromboemboli oluşturabilecek yüksek riskli cerrahilerde

hem korunma hem de tedavi amaçlı günümüzde sıkça kullanılmaktadır³⁰.

2. Varfarin ve Etki Mekanizması

Varfarin günümüzde en çok kullanılan oral antikoagölün olup, yaklaşık 60 yıldan beri tromboembolik hastalıkların tedavisi ve profilaksisinde sıkça tercih edilmektedir. Ancak terapötik indeksinin dar olması nedeni ile doz ayarlanmasında yaşanan zorluklar, başta kanama olmak üzere, çeşitli komplikasyonların oluşmasına neden olabilmektedir³¹.

2.1. Etki Mekanizması

Vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörleri (faktör 2, 7, 9, 10) ile antikoagölün proteinleri (protein C ve protein S) alfa karboksilasyon ile aktif hale geçerek koagölasyona neden olmaktadır. Varfarin bu pıhtılaşma faktörleri ile antikoagölün proteinlerinin alfa karboksilasyonunda görev yapan vitamin K sikloepoksit redüktaz

ve vitamin K redüktaz enzimlerini inhibe ederek, bu koagülasyon faktörlerinin aktivasyonunu engelleyip, pıhtılaşmayı azaltmakta ya da önlemektedir^{32,33}.

Varfarin rasemik S ve R enantiomerlerinden oluşmakta olup, potent olan S formu karaciğer CYP2C9 mikrozomal enzim sistemi ile metabolize edilmektedir. Bu enzim sistemi birçok ilaç ile etkileşerek veya genetik mutasyonlar ile farklı aktivasyonlar gösterebilmektedir. Bu da %100 biyoyararlanımı olan varfarinin etkisini değiştirebilen önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Plazma proteinlerinden özellikle albümine %99 oranında bağlanan varfarinin, yarılanma ömrü 36-48 olup, atılımı üriner sistem ile olmaktadır³⁴.

2.2. INR ve Takip

Varfarinin tedavisinin etkinliğinin takibinde İnternational Normalized Ratio (INR) kullanılmaktadır. INR hesaplanmasında:

$$INR = \left[\frac{PT_{Hasta}}{MNPT} \right] ISI$$

kullanılmaktadır (PT: hastanın protrombin zamanı, MNPT: normal ortalama protrombin zamanı, ISI: uluslararası duyarlılık indeksi). Çeşitli hastalıkların tedavi ve profilaksisinde de hedef INR aralığı 2,5 – 3,5 olacak şekilde doz ayarlaması yapılmaktadır³⁵. Tablo 1’de oral antikoagülanların endikasyonları ve hedef INR değerleri verilmektedir.

Tablo 1. OAK'ların endikasyonları ve hedef INR değerleri^{36,37}

Endikasyon	INR	Süre
Trombüs oluşumu açısından yüksek riskli cerrahi öncesi	2 - 3	Klinik değerlendirme
Venöz trombüs tedavisi		
Erken evre	2 - 3	3 - 6 ay
Tekrarlama ihtimali yüksek trombüs	2 - 3	Hayat boyu
Antifosfolipid antikorları ile ilişkili trombüs	3 - 4	Hayat boyu
Pulmoner emboli tedavisi		
Erken evre	2 - 3	3 – 6 ay
Tekrarlama riski yüksek pulmoner emboli	2 - 3	Hayat boyu
Sistemik emboliye yatkınlık		
Kalp kapak hasarı	2 - 3	3 ay
MI (Akut)	2 - 3	Klinik değerlendirme
Valvuler kalp hasarı (trombüs mevcudiyeti ya da sol atriumun 5,5cm'den büyük olması)	2 - 3	Hayat Boyu
Atrial fibrilasyon		
Kronik veya tekrarlayan	2 - 3	Hayat boyu
Kardiyoversiyon	2 - 3	3 hafta öncesinde 4 hafta sonrasında Normal sinüs ritmi gelişen kalp için
Prostetik kalp hastalıkları		
Aort		
Mekanik	2.5 - 3.5	Hayat boyu
Bioprostetik	2 - 3	Klinik değerlendirme
Mitral		
Mekanik	2.5 - 3.5	Hayat boyu
Bioprostetik	2 - 3	3 ay

2.3. İlaç Etkileşimleri

Varfarin karaciğer mikrozomal enzim sistemi ile metabolize edildiğinden, bu enzim sistemini etkileyen birçok ilaç varfarinin biyoyararlanımını değiştirebilmektedir. Yine plazma proteinlerinden özellikle albümine bağlandığından, albümine bağlanan diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı da ilacın biyoyararlanımını değiştirebilmektedir. Tablo 2’de varfarin ile etkileşebilen ilaçlar gösterilmiştir.

Tablo 2. Varfarin ile etkileşebilen ilaçlar^{1,38}

A. Varfarinin etkinliğini arttıran ilaçlar		
Allopurinol	Ketokonazol	Siklofosamid
Amiodaron	Kinidin	Simetidin
Amoksisilin	Kinin	SSRI
Anabolik steroidler	Kinolonlar	Sulfinprezon
Asetaminofen	Klofibrat	sulfometaksazol
Aspirin	Kloksasilin	Sulfonilure
Disulfiram	Metronidazol	Tamoksifen
Eritromisin	Mikronase	Tetrasiklin
Flukonazol	Omeprazol	Tiroid hormonları
Furosemid	Prednizon	Trimetop
Genfibrozil	Propafenon	Trisiklik anti depresanlar
Heparin	Propranolol	Vitamin E
İtrakonazol	Ranitidin	
İzoniazid	Sefalosiporinler	
B. Varfarinin etkinliğini azaltan ilaçlar		
Barbiturat	Griseofulvin	Ostrojenler
Etanol	Karbamazepin	Rifampin
Fenitoin	Kolestiramin	Sukralfat
Fenobarbutal	Kortikosteroidler	Vitamin K

2.4. Kanama ve tedavi

Varfarin kullanımına bağlı olarak görölen en önemli yan etki kanamadır. Tedavi süresinin uzunluğu, altta yatan hastalıklar (hipertansiyon, serebrovasköler hastalıklar, BY, kanama bozuklukları), eşlik eden ilaçların kullanımı, diyet, yaş (65 yaştan büyük olma), daha önce kanama öyküsü gibi faktörler kanamayı başlatabildiği gibi mevcut olan kanamanın şiddetini de etkileyebilir.

Varfarin kullanımına bağlı olarak epistaksis, hematuri, subkonjonktival kanama, mukozal kanama, ekimoz şeklinde minör kanamalar görölebildiği gibi; gastrointestinal kanama, intrakranial kanama, pulmoner kanama, retroperitoneal kanama şeklinde daha mortal olabilecek majör kanamalar da görölebilir³⁹.

Gelişen kanama sonucunda hasta anstabil (hipotansiyon, taşikardi, bilinç kaybı, şok) halde ise mortalite riski yüksek olduğundan kan transfüzyon hazırlığı, taze donmuş plazma hazırlığı ve ilgili bölüm konsültasyonları hızlandırılmalıdır. Vitamin K1'in profilaktik kullanımı önerilmemekle birlikte, PT uzamış ise oral şeklinde alınması yarar sağlayabilir. INR değerlerine göre tedavi yaklaşımları tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. INR seviyeleri ve tedavi yaklaşımları^{40,41}

INR seviyesi	Kanama	Tedavi yaklaşımı
< 5	Yok	2-3 gün ilaç alınmaması INR seviyesi takibi doz ayarlanması
<5	Var	10 mg iv VK1 altta yatan nedene ve semptomlara yönelik destekleyici 10-15 ml/kg TDP ES tedavisi
5 - 9	Yok	Kanama riski olmayan hastada INR takibi ve doz azaltılması Kanama riski olan hastada 1-2.5 mg VK1 Po alımı INR takibi ve tekrar doz ayarlanması
5 - 9	Var	10 mg iv VK1 altta yatan nedene ve semptomlara yönelik destekleyici 10-15 ml/kg TDP ES tedavisi
> 9	Yok	3-5 mg VK1 Po alımı INR takibi ve doz ayarlanması
>9	var	10 mg iv VK1 altta yatan nedene ve semptomlara yönelik destekleyici 10-15 ml/kg TDP ES tedavisi

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Grubu

Çalışmamıza Kasım 2010 – Nisan 2011 tarihleri arasında, 5 aylık dönemde, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil servisine başvuran ve çeşitli nedenlerle varfarin kullanan toplam 128 hasta dahil edildi. Bu 128 hastanın 65'i acil servisimize varfarin kullanımına bağlı olarak gelişen çeşitli komplikasyonlar nedeni ile başvuran çalışma grubu (ÇG); 63'ü ise acil servisimize varfarin kullanımına bağlı oluşabilecek komplikasyonlar dışında farklı nedenler ile başvuran kontrol grubu (KG) olarak sınıflandırıldı. Acil servisimizin mevcut hasta yoğunluğu ve hasta ile muayene eden doktora ait olabilecek çeşitli nedenlerden dolayı, tüm hastaların kayıt altına alınılmayacağı ihtimali düşünülerek; parametre tahmininde başarıyı artırabilmek adına, acil servise başvuran hasta popülasyonunun en azından % 30'una ulaşmayı hedefledik. Bilgisayar verilerinin retrospektif olarak incelediğimizde, acil servisimize başvuran ve varfarin kullanan hasta popülasyonunun % 50'sine ulaşabildiğimizi saptadık.

Tez çalışmamız için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından etik kurul onayı ve T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Klinik Araştırmalar ve İlaç Güvenliliği Daire Başkanlığı Klinik Araştırmalar Şube Müdürlüğünden onay alındı.

Çalışmaya alınan hastaların adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, eğitim durumları, eşlik eden hastalıkları, varfarin kullanım nedenleri, varfarin dozları, varfarin kullanım süreleri, INR kontrol süreleri, beraberinde kullandıkları diğer ilaçları, varfarin kullanımına bağlı gelişen komplikasyonları ile hastalardan alınan kan örnekleri sonucu elde edilen INR, hemoglobin, trombosit, AST, ALT, BUN, kreatinin, CRP seviyeleri oluşturulan form ile başvuru anında kayıt altına alındı. Çalışmamızdaki her iki hasta grubuna 17 yaşından büyük erişkin hastalar dahil edildi. Dış merkezden sevkli olup tedavi amaçlı kan transfüzyonu, TDP, VK1 verilen, ilaç kullanım dozu ve süresi belirsiz olan, INR ve diğer laboratuvar parametreleri yetersiz olan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Kontrol grubu hastalarından daha önce varfarin kullanımına bağlı gelişen komplikasyon öyküsü olan hastalar da çalışmamıza dahil edilmedi.

Çalışmamızda varfarin kullanımına bağlı komplikasyon gelişen çalışma grubu ile (ÇG) varfarin kullanan ancak hiç komplikasyon öyküsü olmayan kontrol grubu (KG) karşılaştırılarak, komplikasyonların oluşumuna neden olabilecek risk faktörleri araştırılmıştır.

İstatiksel Yöntem

Veriler SPSS 11.5 paket programına girildikten sonra sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro-Wilk testi ile test edilmiş ve sadece yaş değişkeninin normal dağıldığı gözlenmiştir.

Tüm sosyodemografik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler (sayı ve yüzde) verilmiştir. ÇG ile KG arasında yaş ortalamaları arasındaki farklılık için Student t testi; ilacın dozu, kullanılan süre, INR, AST, ALT gibi biyokimyasal değerler bakımından karşılaştırmalar için ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler olarak minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, medyan ve % 25-75 yüzdelerik değerleri verilmiştir.

Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için ise Pearson ki-kare ve Likelihood ratio ki-kare testleri kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Ayrıca, risk faktörleri bakımından Logistik regresyon analizi yapılmıştır.

Anlamlılık seviyesi olarak $p < 0.05$ alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza 65'i ÇG ve 63'ü KG olmak üzere toplam 128 hasta dahil edilmiştir. Hastaların sosyodemografik özellikleri istatistiksel olarak analiz edildiğinde:

KG 'da kadın/erkek oranı 33/30 iken ÇG 'da 38/27 olup; iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir ($p= 0.489$).

Her iki grupta eğitim seviyeleri farklılık göstermekle birlikte; iki grup arasında eğitim seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir ($p= 0.101$).

KG 'da ortalama INR kontrol süreleri $35,9\pm 35,3$ gün iken ÇG 'da $34,3\pm 33,4$ olup; iki grup arasında INR kontrol süreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir ($p= 0.483$).

Her iki grupta değişik oranlarda eşlik eden hastalıklar olmakla birlikte; iki grup arasında genel olarak, eşlik eden hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir.

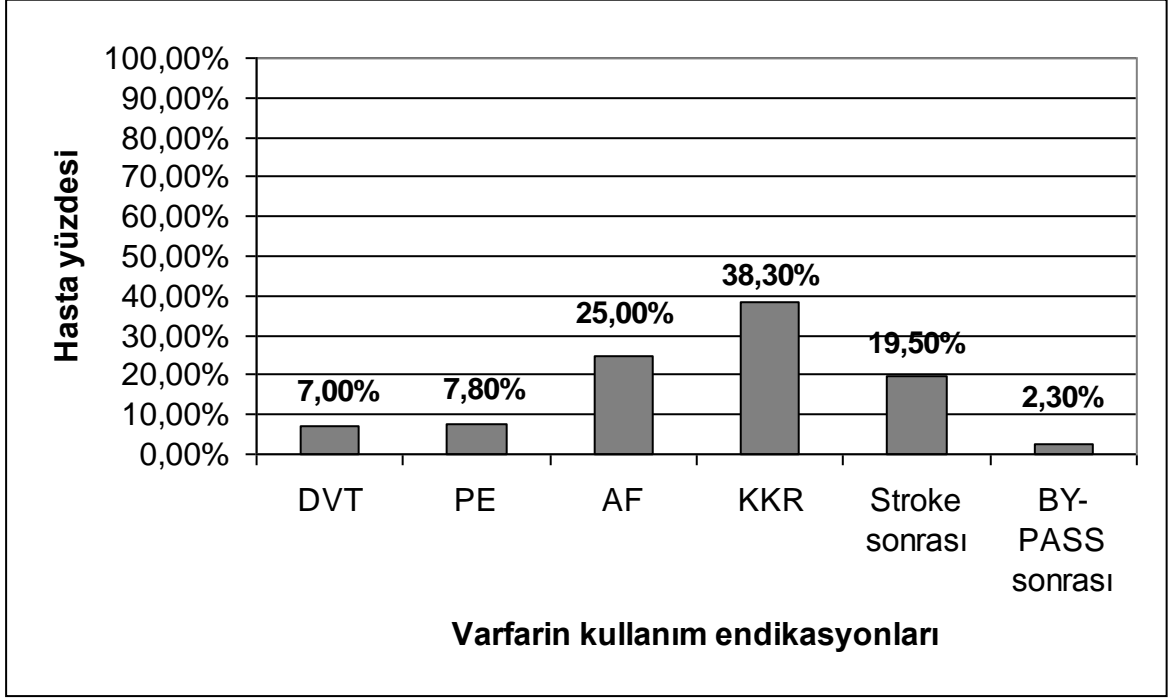
Asetilsalisilik asit kullanımı KG 'da (% 14.3) ÇG 'na göre (% 61.5) daha az olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Çalışmamıza dahil edilen 65'i ÇG ve 63'ü KG olan toplam 128 hastanın cinsiyet, eğitim durumu, INR kontrol süreleri, eşlik eden hastalıkları, kullandıkları ilaçları ile ilgili kategorik ölçümler arasındaki farklılıklara ait tanımlayıcı istatistikleri ve p değerleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. ÇG ve KG hastaların kategorik ölçümler arasındaki farklılıklara ait tanımlayıcı istatistikleri ve p değerleri

		KG		ÇG		P
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	33	52.4	38	58.5	0.489
	Erkek	30	47.6	27	41.5	
Eğitim durumu	Okuryazar değil	10	15.9	15	23.1	0.101
	İlköğretim	33	52.4	39	60.0	
	Lise	13	20.6	4	6.2	
	Yüksek okul	7	11.1	7	10.8	
INR kontrol süresi	Kontrolle gelmeyen	4	6.3	11	16.9	0.483
	< 30 gün	15	23.8	10	15.4	
	≥30 ve <90 gün	42	66.6	43	66.2	
	≥90 gün	2	3.3	1	1.5	
DM	Yok	49	77.8	52	80.0	0.758
	Var	14	22.2	13	20.0	
HT	Yok	36	57.1	33	50.8	0.470
	Var	27	42.9	32	49.2	
KAH	Yok	42	66.7	36	55.4	0.191
	Var	21	33.3	29	44.6	
KKY	Yok	52	82.5	51	78.5	0.561
	Var	11	17.5	14	21.5	
İskemik SVO	Yok	47	74.6	50	76.9	0.759
	Var	16	25.4	15	23.1	
Asetilsalisilik asit	Yok	54	85.7	25	38.5	<0.001
	Var	9	14.3	40	61.5	
Metoprolol	Yok	51	81.0	46	70.8	0.179
	Var	12	19.0	19	29.2	
Furosemid	Yok	48	76.2	47	72.3	0.616
	Var	15	23.8	18	27.7	
Digoksin	Yok	45	71.4	46	70.8	0.934
	Var	18	28.6	19	29.2	

Çalışmaya dahil edilen 128 hastanın varfarin kullanım endikasyonları ve buna ait yüzdelik oranları grafik 1’de verilmiştir.



Grafik 1. Çalışmaya alınan hastaların varfarin kullanım endikasyonları

Çalışmaya alınan ÇG ve KG hastaların varfarin dozu, varfarin kullanım süresi, INR, hemoglobin, trombosit, AST, ALT, kreatinin, BUN ve CRP seviyeleri gibi sürekli ölçümleri arasındaki farklılıklara ait tanımlayıcı istatistikleri ve p değerleri Tablo 5’de verilmektedir.

Tablo 5. ÇG ve KG hastaların sürekli ölçümleri arasındaki farklılıklara ait tanımlayıcı istatistikleri ve p değerleri.

	KG			ÇG			p
	Min-max	Ort ± SD	Medyan [%25-75 çeyreklikler]	Min-max	Ort ± SD	Medyan [%25-75 çeyreklikler]	
Yaş	23-88	61.89±14.45	61 [53-73]	23-91	61.98±14.41	62 [54.50-72]	0.970
Doz (mg)	17.5-42.5	25.36 ± 8.24	22.5 [17.5-35.0]	8.75-70.0	30.17 ± 13.42	35 [17.5-35.0]	0.053
Kullanım süresi (gün)	1-276	48.6 ± 58.6	24 [10-72]	1-288	53.4 ± 60.5	24 [12-72]	0.583
INR	0.88-11.00	2.63 ± 1.71	2.19 [1.64-3.03]	1.08-18.30	5.45 ± 3.98	4.46 [2.38-6.70]	<0.001
ÇGB (g/dl)	7.4-16.4	12.46 ± 2.12	12.60 [10.90-14.20]	4.9-17.1	11.10± 2.68	11.1 [9.05-13.40]	0.005
Trombosit (10 ³ /uL)	109-489	246.0±80.1	229 [188-306]	81-585	266.3 ± 96.3	247 [203.5-309.0]	0.231
AST (U/L)	10.3-71.6	29.30±14.61	23.9 [19.1-36.4]	9.2-149.0	33.0 ±24.2	25.3 [19.95-35.45]	0.710
ALT (U/L)	5.3-94.0	22.4±14.5	17.8 [13.7-25.3]	3.7-136	23.4 ±21.2	17.5 [14-23.4]	0.598
Kreatinin (mg/dl)	0.5-2.7	0.94 ±0.38	0.8 [0.69-1.10]	0.51-3.06	1.14 ± 0.57	0.98 [0.73-1.37]	0.042
BUN (mg/dl)	13.2-132.1	37.56±21.83	32.3 [26.4-40.1]	12.9-199.2	50.3± 33.8	39.1 [28.7-58.3]	0.009
CRP (mg/dl)	0.09-271.97	15.46±38.38	4 [1.5-12.8]	0.07-369.9	39.83±66.31	13.5 [2.7-57.2]	0.002

KG 'da yaş ortalaması 61.89 ± 14.45 iken ÇG 'da 61.98 ± 14.41 olarak hesaplanmış olup; iki grup arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir ($p = 0.97$).

KG 'da 7 (yedi) günde alınan ortalama varfarin dozu 25.36 ± 8.24 mg iken ÇG 'da 30.17 ± 13.42 mg hesaplanmış olup; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir ($p = 0.053$).

KG 'da varfarin kullanım süresi ortalama 48.6 ± 58.6 gün iken ÇG 'da 53.4 ± 60.5 gün olup; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir ($p = 0.583$).

ÇG 'da ortalama INR seviyesi (5.45 ± 3.98) ve medyan değeri (4.46) KG'dan (2.63 ± 1.71 ; 2.19) daha yüksek olup; istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

ÇG 'da ortalama hemoglobin seviyesi (11.10 ± 2.68 g/dl) KG 'dan (12.46 ± 2.12 g/dl) daha düşük olup; istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.005$).

KG 'da ortalama trombosit sayısı 246.0 ± 80.1 $10^3/uL$ iken ÇG 'da 266.3 ± 96.3 $10^3/uL$ olup; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir ($p = 0.231$).

KG 'da ortalama AST ve ALT değerleri (29.30 ± 14.61 U/L ; 22.4 ± 14.5 U/L, sırasıyla) ÇG ile karşılaştırıldığında (33.0 ± 24.2 U/L; 23.4 ± 21.2 U/L, sırasıyla) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir ($p = 0.710$; 0.598).

ÇG 'da ortalama kreatinin ve BUN değerleri (1.14 ± 0.57 mg/dl; 50.3 ± 33.8 mg/dl, sırasıyla) KG 'dan (0.94 ± 0.38 mg/dl ; 37.56 ± 21.83 mg/dl, sırasıyla) daha yüksek olup; istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.042$; $p = 0.009$).

ÇG 'da ortalama CRP değeri (39.83 ± 66.31 mg/dl) KG 'dan (15.46 ± 38.38 mg/dl) daha yüksek olup; istatistiksel olarak bu farklılık anlamlı bulunmuştur ($p = 0.002$).

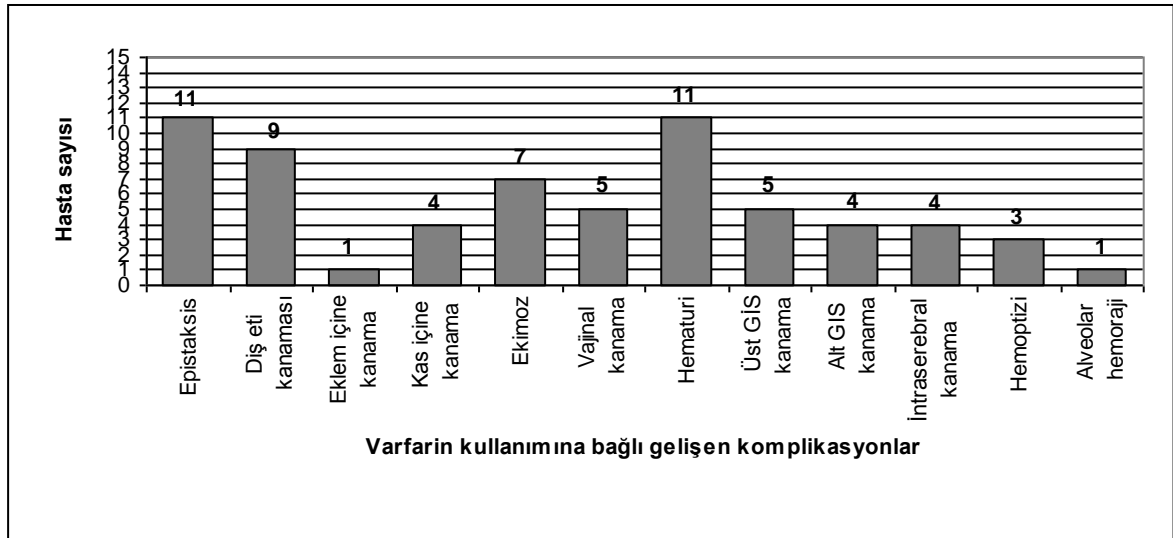
ÇG ve KG arasındaki farklılıklar, sürekli ve kategorik değişkenler bakımından incelenmiş ve anlamlı görülen serum INR, hemoglobin, kreatinin, BUN, CRP değerleri ve birlikte asetilsalislik asit kullanımı gibi parametreler modele dahil

edilmiştir. Sonuçta elde edilen logistik regresyon tablosuna göre, INR değeri ve asetilsalisilik asit kullanımı komplikasyonlar açısından riskli bulunmuştur. Buna göre INR değerinin yüksek olması komplikasyon gelişme riskini 1.417 kat daha fazla artırmaktadır. Yine asetilsalisilik asit kullanan hastalarda kullanmayanlara göre 9.255 kat daha fazla komplikasyon gelişme riski bulunmaktadır. Bunlara ait OR değerleri, güven aralıkları ve p değerleri tablo 6'da yer almaktadır.

Tablo 6. Anlamli bulunan süreklı ve kategorik değişkenlerin OR değerleri, güven aralıkları ve p değerleri

	OR [% 95 güven aralığı]	p
INR	1.417 [1.149-1.748]	0.001
Hemoglobin	0.812 [0.656-1.005]	0.055
Kreatinin	1.041 [0.173-6.273]	0.965
BUN	0.994 [0.964-1.026]	0.722
CRP	1.008 [0.998-1.018]	0.103
Asetilsalisilik asit	9.255 [3.062-27.968]	<0.001

ÇG hastalarda varfarin kullanımına bağlı oluşan komplikasyonlar ve bunların değerleri grafik 2'de gösterilmektedir.



Grafik 2. ÇG hastalarda varfarin kullanımına bağlı oluşan komplikasyonlar

TARTIŞMA

Bir oral antikoagölan olan varfarin günümüzde AF, DVT, PE, KKR, KAH gibi çeşitli tromboembolik hastalıkların tedavi ve profilaksisinde sıkça kullanılmaktadır. Ancak terapötik indeksinin dar ve biyoyararlanımının yüksek olması nedeni ile hastalarda altta yatan çeşitli faktörlere bağlı olarak minör veya majör kanama gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Her iki grup karşılaştırıldığında, kanamanın eğitim durumları açısından istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptanmıştır. Ancak çalışmamızda ÇG hastaların % 60 'ının ilkökul mezunu ve yine % 23 'ünün okur yazar olmadığı göz önünde bulundurulduğunda, yüksek INR seviyelerinin dolayısı ile komplikasyonların önüne geçilebilmesi açısından eğitim seviyesi düşük hastalara varfarin başlanırken yarar zarar oranının tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Daniel M. Witt ve arkadaşları, INR seviyeleri terapötik indeks aralığında uzun dönem stabil seyreden ve varfarin kullanan özellikle genç hastalarda, INR kontrol sürelerinin 8-12 haftaya kadar uzatılarak maliyetin düşürülebileneceğini belirtmişlerdir⁶. Çalışmamızda kanayan grubun % 66.2 'si, kontrol grubunun % 66.6 'sı düzenli olarak 30 – 90 gün içinde bir kez INR seviyelerine baktırmalarına rağmen kanama açısından değerlendirildiğinde INR kontrol sürelerinin anlamlılık taşımaması dikkat çekicidir (p= 0.483). Ancak INR seviyeleri sonrası hastaların doz ayarlanması açısından ilacı başlayan doktorlarına başvurmaması ya da INR seviyesinin bakıldığı klinikteki doktor tarafından, hastanın yeterince aydınlatılmamasının bu anlamsızlığı oluşturduğu düşüncesindeyiz.

Elaine M. Hylek ve arkadaşları INR seviyesinin 4 üstünde olduğu 80 yaşından büyük hastalarda, varfarin kullanım süresinin 90 günden fazla olması ile kanama riskinin ciddi anlamda arttığını belirtmişlerdir⁴². Brady S. Moffett ve arkadaşları da benzer şekilde, 12 yaşından küçük, 184 varfarin kullanan hasta ile yaptıkları çalışmada, varfarin kullanım süresi uzadıkça INR seviyelerinin arttığını ve dolayısı ile kanama riskinin artabileceğini belirtmişlerdir⁴³. Ancak çalışmamızda, Sherrie L. Aspinall ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya⁴⁴ benzer şekilde varfarin kullanım süresinin tek başına kanama gelişiminde önemi olmadığı bulunmuştur.

Takeshi Miura ve arkadaşlarının 102 hasta ile yaptığı ve varfarin kullanan hastalarda yaş ile doz ilişkisini incelediği çalışmada, aynı doz ile gençlere nispeten yaşlılarda daha yüksek INR seviyesi göstermiştir⁴⁷. Margaret C. Fang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, normalde 80 yaş üstünde intrakranial kanama riskinin arttığını belirterek; 80 yaş üstünde AF nedeni ile varfarin kullanıp majör kanama gelişen hastaları, varfarin kullanmayan hastalar ile karşılaştırdıklarında majör kanamalar açısından istatistiksel olarak farklılık bulamamışlardır. Bu sonuçla varfarinin 80 yaş üstü özellikle iskemik stroke hastalarında güvenle kullanılabileceğini belirtmişlerdir⁴⁸. Çalışmamıza benzer şekilde komplikasyonların gelişmesinde dozdan ve yaştan bağımsız etkiler olabileceğini vurgulamaktadır. Dozdan bağımsız bu yan etkilerin oluşmasında ilacın biyoyaralanımının %100 olması ya da kişiden kişiye farklılık gösterebilen ve günümüzde ön plana çıkan VKORC1 ve CYP2C9 gen farklılıklarının da etkisinin olabileceği araştırma konusudur^{49,50}. Çalışmamızda INR seviyesi yüksekliği ile kanama riskinin yaklaşık 1.5 kat arttığı diğer birçok çalışmada belirtildiği üzere benzer bulunmuştur. Tüm bu veriler düşünüldüğünde beklenildiğinin aksine dozdan bağımsız olarak; yüksek INR seviyelerinde uzun dönem varfarin kullanımının komplikasyonları arttıracığı aşikardır.

Günümüzde pek yaygın kullanılmasa da varfarin başlanacak hastalar için bleeding risk index⁴⁴, HEMORR₂HAGES⁴⁵, The HAS-BLED Score⁴⁶ gibi kanama riskinin belirlenmesi açısından skora sistemleri bulunmaktadır. Bu çeşitli skora sistemleri incelendiğinde:

- yaş
- geçirilmiş stroke öyküsü
- geçirilmiş GİS kanama öyküsü
- geçirilmiş MI öyküsü
- karaciğer ya da böbrek fonksiyon bozuklukları
- anemi
- DM varlığı
- alkol kullanımı
- malignensi mevcudiyeti

- trombosit sayı ya da fonksiyonunda azalma
- kontrol edilemeyen HT
- genetik faktörler (CYP2C9 varyantları)
- antitrombotik ya da NSAİD ilaç kullanım öyküsü

gibi kanamaya zemin hazırlayabilecek parametreler risk faktörleri adı altında incelenmiştir.

Çalışmamızda değerlendirilen parametrelerin bazıları, kanama skorlama sistemlerinde kullanılan risk faktörleri ile benzerlikler gösterirken; HT, DM, KAH, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi eşlik eden hastalıkların varlığı kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İlgili hastalıklar açısından yeterli hasta sayılarının gruplarda bulunmaması bu anlamsızlığı açıklayabilir. Ancak altta yatan hastalıktan ziyade, hastalıklar açısından kullanılan ilaçların varfarin ile etkileşmesi ve hastaların düzensiz ilaç kullanım öyküleri düşünüldüğünde bu anlamsızlığın nedeninin daha açıklanabilir olduğu düşüncesi bu konu ile ilgili başka çalışmalara yol gösterebilir.

Nita A. Limdi ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, varfarin kullanan ve orta ya da ağır böbrek yetmezliği olan hastaları sağlam hastalarla karşılaştırmışlardır. Sonuçta böbrek yetmezlikli hastalarda daha yüksek INR seviyeleri ve daha fazla kanama riski belirtmişlerdir^{51,52}. Çalışmamızda da böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda benzer şekilde daha yüksek INR seviyeleri bulunmuştur. Böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda doz azaltılmasının kanama riskini azalatacağını düşünmekteyiz.

Kathleen M. Galatro ve arkadaşları tek başına varfarin alan hastalar ile varfarin ve düşük doz asetilsalisilik asit kombinasyonu alan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada, kombinasyon tedavisi alan hasta grubunda hem minör hem majör kanama sıklığını daha fazla bulmuşlardır⁵³. Dentali F. ve arkadaşları ile James D. Douketis'in de benzer şekilde yaptığı çalışmada asetilsalisilik asit ve varfarin kombinasyonu kullanan hastalarda kanama riskinin 1.5 – 2 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir^{54,55}. Gullov Al. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da, benzer şekilde, AF nedeni ile varfarin ve aspirin birlikte kullanan hastalarda kanama riskinin arttığını göstermektedir⁵⁶. Çalışmamızda da varfarin ile birlikte

asetilsalisilik asit kullanımı kanama riskini anlamlı şekilde arttırmıştır (tablo 4). Ancak çalışma grubu hastalarımızda kullanılan asetil salisilik asit dozu ve süresi ile ilgili verilerimiz yetersizdir.

Gando S. ve arkadaşlarının özellikle de ağır enfeksiyonlar sonrasında koagülasyonun tetiklendiğini gösterdiği düşünüldüğünde⁵⁷, enfeksiyöz durumu olan varfarin kullanan hastalarda kanama riskinin artmasını beklemek olasıdır. Çalışmamızda kanayan hastalarda CRP seviyeleri anlamlı olmakla birlikte, bunun altta yatan enfeksiyona mı yoksa inflamatuvar durum ya da başka bir nedene mi bağlı olduğunu söylemek oldukça zordur. Ancak genel olarak hastaların başvuru anlarında kullandıkları ilaçlar sorgulandığında, sadece 2-3 hastada antibiyotik kullanım öyküsünün olması durumun sadece enfeksiyona bağlı olduğunu söylemeye yetmeyecektir. Bu kapsamda bu konu ile ilgili geniş çalışmaların yapılması konunun açıklanmasına yardımcı olabilir.

Elaine M. Hylek ve arkadaşları, varfarin kullanan 472 hasta ile yaptıkları çalışmada 80 yaş üstü hastaların % 13.1 'inde; 80 yaş hastaların % 4.7 'sinde majör kanama belirtmişlerdir⁴². Sherrie L. Aspinall ve arkadaşları varfarin kullanan 1269 hasta ile yaptıkları çalışmada % 3.4 hastada majör kanama belirtmişlerdir⁴⁴. Landefeld CS ve Goldman L. ise 878 hasta ile yaptığı benzer çalışmada % 7.4 major kanama belirtmiştir⁵⁸. Çalışmamızda majör kanama oranı (GIK, intraserebral kanama vb.) % 10.9 olarak hesaplanmış olup; diğer çalışmalara benzer şekilde GIK en sık karşılaştığımız majör kanama olarak karşımıza çıkmaktadır. Major komplikasyonların gelişiminde altta yatan risk faktörlerinin belirlenmesi açısından daha kapsamlı ve daha geniş çalışmaların yapılması ile mortalite ve morbiditenin azalabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Varfarin tromboembolik çeşitli hastalıkların tedavi ve korunmasında günümüzde sıkça kullanılan bir antikoagülan ilaçtır. En sık gözlenen yan etkisi kanama olup, hastalar bazen hayatı tehdit edici kanamalar nedeni ile acil servislere başvurabilmektedir.

Çalışmamızda varfarin kullanımına bağlı yan etki gelişen çalışma grubu ile varfarin kullanan ancak hiç yan etki öyküsü olmayan kontrol grubunu karşılaştırarak, komplikasyonların oluşumuna neden olabilecek risk faktörlerini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada INR, kreatinin, BUN, CRP seviyelerini çalışma grubunda daha yüksek; hemoglobin seviyesini ise daha düşük bulduk. Varfarin ile birlikte asetilsalisilik asit kullanan hastalarda, kontrol grubuna göre daha fazla kanama geliştiğini tespit ettik. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim seviyeleri, varfarin doz ve kullanım süreleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olmadığını belirledik.

Sonuç olarak yüksek INR seviyelerinde artan kanama riski nedeniyle morbidite ve mortalite de artmaktadır. INR seviyesini arttıran risk faktörleri düşünüldüğünde:

1. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalara
2. Asetilsalisilik asit kullanım öyküsü olan hastalara
3. Enfeksiyon ya da inflamatuvar hastalık öyküsü olan hastalara
4. Anemi öyküsü olan hastalara

varfarin başlanacaksa ya da varfarin kullanıyorsa dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz. Her yaş grubunda, eğitim seviyesinden ve dozdan bağımsız çeşitli kanamalar gözlemlendiğinden, hastanın ilacı başlayan doktor tarafından yeterince bilgilendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Kontrol süreleri hastalar arasında farklılık göstermekle birlikte, kontrollerde hastaların INR seviyeleri tek başına değerlendirilmemeli, gerekiyorsa hastadan alınacak yeni bir anamnez ve uygulanacak fizik muayene ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Bu çalışma ile klinisyen tarafından mevcut risk faktörleri bilgisinde, hastaların varfarin kullanımı hakkında yeterince bilinçlendirilmesi durumunda

varfarin başlanan ya da kullanmaya devam eden hastalarda kanamaların azalması olası olup; bu sayede varfarine bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılabileceğini ve ileride yapılacak benzer çalışmalara destek sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Olson KR. Toxicity, Warfarin and Superwarfarins. Emedicine.Medscape website. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/821038-overview>. Updated Nov 28,2011.
2. Horton JD, Bushwick BM. Warfarin Therapy: Evolving Strategies in Anticoagulation. Am Fam Physician. 1999;59(3):635-46.
3. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest Jan 2001;119: 8S-21S.
4. Prof. Dr. Teoman Soysal. Antikoagulan Tedavi İlkeleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi No: 36 . Kasım 2003; s. 159-174.
5. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, Lärfars G, Leijd B, Linder O, Loogna E. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med 1997;336:393-8.
6. Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther MA, Garcia DA, Ageno W, Hylek EM. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. Blood. 2009;114(5):952-6.
7. Hirri HM, Green PJ. Audit of anticoagulant therapy and acute hospital admissions Haematology Department. Clin Lab Haematol. 2002;24(1):43-5.
8. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). J Am Coll Cardiol. 2010;55(25):2804-12
9. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation. Circulation. 2007;115(21):2689-96.
10. Aomori T, Obayashi K, Fujita Y, Araki T, Nakamura K, Nakamura T, Yamamoto K, Kurabayashi M. Influence of CYP2C9 and vitamin k oxide reductase

complex (VKORC)1 polymorphisms on time to determine the warfarin maintenance dose. *Pharmazie*. 2011;66(3):222-5.

11. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A Multicomponent Intervention To Prevent Major Bleeding Complications in Older Patients Receiving Warfarin. *Ann Intern Med*. 2000;133:687-695.
12. Garcia DA, Regan S, Crowther M, Hylek EM. The risk of hemorrhage among patients with warfarin associated coagulopathy. *J Am Coll Cardiol*.2006;47(4): 804-8.
13. 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.
14. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-28.
15. Som R, Gossage JA, Crane A, Rowe PH. Surgical workload, risk factors and complications in patients on warfarin with gastrointestinal bleeding. *Int J Surg*. 2010;8(1):52-5.
16. Newman DH, Zhitomirsky I. The Prevalence of Nontherapeutic and Dangerous International Normalized Ratios Among Patients Receiving Warfarin in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2006;48(2):182-9.
17. Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, Singer DE, Skates SJ. Clinical Predictors of Prolonged Delay in Return of the International Normalized Ratio to within the Therapeutic Range after Excessive Anticoagulation with Warfarin. *Ann Intern Med*. 2001;135:393-400
18. Saour 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(7):428-32.
19. Payzin S. Antitrombotikler. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2006; 6 Özel Sayı 1: 20-4.
20. Beers MH, Berkow R. Trombotik bozukluklar. *The Merck Manual of diagnosis and Therapy* (Çev: Keklikoğlu M). 17.Basım, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul; 2002. s. 918-21.
21. Beers MH, Berkow R. Overview of hemostasis. In: Moake JL. editor. *Hemostasis and Coagulation disorders*. *The Merck Manual of diagnosis and Therapy*.

17th, Whitehouse Station, NJ Section 11 Chapter 131 hemostasis and Coagulation disorders p.900-911

22. Goldman L, Ausiello D, Gastrointestinal hemorrhage and occult gastrointestinal bleeding. In: Bjorkman DJ. editor. Cecil Textbook of Medicine (Çev: Ünal S) 22. Basım, Güneş kitabevi, Ankara. 2006.s. 975
23. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Evaluation of anemia and the bleeding patients. In: Hemphill RR editor. Emergency medicine: A comprehensive study guide sixth edition. McGraw-Hill, USA, 2004. p.1322
24. Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds).Williams Hematology 6th edition. McGraw-Hill, New York, USA 2001. p. 1409- 35.
25. Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). Williams Hematology 6th edition. McGraw-Hill, New York, USA 2001.p. 1435- 51.
26. Lanzkowsky P. Disorders of coagulation. In: Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3th ed, Diego,USA 2000. p. 287- 331.
27. Mazza JJ. Plattelet disorders: Hereditary and acquired. In: Murphy S, Rao AK. Manual of Clinical Hematology. 3th edition, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, USA 2002. p. 180-195.
28. Dr.Dilek Taşkiran. Hemostaz mekanizmaları. Ege Üniversitesi Tıp Fak. Fizioloji AD. Türkiye Klinikleri 2005;1/26.
29. 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 Jun;133(6 Suppl):160S-198S.
30. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol. 2003 May 7;41(9):1633-52.
31. Ghanny S, Warkentin TE, Crowther MA. Reversing Anticoagulant Therapy. Curr Drug Discov Technol. 2011 Oct 21. (Epub ahead of print)

32. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71:2730–3.
33. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):8S-21S
34. Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP, Tollefsen DM. Anticoagulant thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:1347-51.
35. Christensen TD. Self management of oral anticoagulation Therapy Methodological and clinical aspects. *Dan Med Bull* 2011;58(5):B4284
36. Valentine KA, Hull RD. Therapeutic use of warfarin. UpToDate website. Available at:<http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-of-warfarin> updated Feb, 2011
37. Christensen MD, Self-management of oral anticoagulation therapy methodological and clinical aspects. *Dan Med Bull*. 2011;58(5):B4284.
38. Hines LE, Ceron-Cabrera D, Romero K, Anthony M, Woosley RL, Armstrong EP, Malone DC. Evaluation of warfarin drug interaction listings in US product information for warfarin and interacting drugs. *Clin Ther*. 2011;33(1):36-45.
39. Su M, Hoffman RS. Anticoagulants. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. McGraw-Hill, USA 2006.p.887-902.
40. Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):391-7.
41. Ansell J, Hirsh J, Poller L. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):204S-233S.
42. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2007;115(21):2689-96.

43. Moffett BS, Ung M, Bomgaars L. Risk Factors for Elevated INR Values During Warfarin Therapy in Hospitalized Pediatric Patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Nov 8. doi: 10.1002/pbc.23308.
44. Aspinall SL, DeSanzo BE, Trilli LE, Good CB. Bleeding Risk Index in an Anticoagulation Clinic. *J Gen Intern Med*. 2005; 20:1008–1013.
45. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2006;151:713-9.
46. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, deVos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1 year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *The Euro Heart Survey*. *Chest* 2010;138:1093-1100.
47. Miura T, Nishinaka T, Terada T, Yonezawa K. Relationship between aging and dosage of warfarin: The current status of warfarin anticoagulant therapy for Japanese outpatients in a department of cardiovascular medicine. *J Cardiol*. 2009;53(3):355-60
48. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, Singer DE. Age and the Risk of Warfarin-Associated Hemorrhage: The Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation Study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(8):1231-6.
49. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin Genotyping Reduces Hospitalization Rates. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2804-12.
50. Wadelius M, Chen LY, Downes K, Ghorji J, Hunt S, Eriksson N, Wallerman O, Melhus H, Wadelius C, Bentley D, Deloukas P. Common VKORC1 and GGCX polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics J* 2005;5: 262–70.
51. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, Acton RT, Allon M. Kidney Function Influences Warfarin Responsiveness and Hemorrhagic Complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4): 912–921.

52. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, Anderson AM, Crowley MR, Baird MF, Allon M, Beasley TM. Warfarin Dosing in Patients With Impaired Kidney Function. *J Nephrol.* 2010;23(6):648-52.
53. Galatro KM, Adams PC, Cohen M, McBride R, Blanke H. Bleeding Complications and INR Control of Combined Warfarin and Low-Dose Aspirin Therapy in Patients with Unstable Angina and Non-Q-Wave Myocardial Infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 1998;5(3):249-255.
54. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2007;167:117–1241.
55. Douketis JD. Combination warfarin-ASA therapy: Which patients should receive it, which patients should not, and why? *Thromb Res.* 2011;127(6):513-7.
56. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation.* *Arch Intern Med* 1999;159:1322– 8.
57. Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Kemmotsu O. Significant correlations between tissue factor and thrombin markers in trauma and septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1998;79:1111- 5.
58. 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.

AF	: Atrial Fibrilasyon
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BY	: Böbrek Yetmezliği
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetüs Mellitüs
DVT	: Derin Venöz Trombüs
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
GİK	: Gastrointestinal Kanama
ÇG	: Varfarin Kullanan Komplikasyon Gelişen Hasta Grubu
HT	: Hipertaniyon
INR	: İnternal Normalize Ratio
İV	: İntravenöz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KG	: Varfarin Kullanan Komplikasyon Gelişmeyen Kontrol Hasta Grubu
KKR	: Kalp Kapak Replasmanı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MI	: Miyokard İnfarktüsü
NSAİD	: Non Steroid Anti İnflamatuvar Drugs
OAK	: Oral Antikoagölan
PE	: Pulmoner Emboli
PO	: Ağızdan(oral) alım
PT	: Protrombin Zamanı
SSRI	: Serotonin Reuptake İnhibitörleri
SVO	: Serebral Vasküler Olay
TDP	: Taze Donmuş Plazma
VK1	: Vitamin K ₁

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1. OAK'ların endikasyonları ve hedef INR değerleri	14
Tablo 2. Varfarin ile etkileşebilen ilaçlar	15
Tablo 3. INR seviyeleri ve tedavi yaklaşımları	17
Tablo 4. ÇG ve KG grubu hastaların kategorik ölçümler arasındaki farklılıklara ait tanımlayıcı istatistikleri ve p değerleri	21
Tablo 5. ÇG ve KG grubu hastaların sürekli ölçümleri arasındaki farklılıklara ait tanımlayıcı istatistikleri ve p değerleri	23
Tablo 6. Anlamlı bulunan sürekli ve kategorik değişkenlerin OR değerleri, güven aralıkları ve p değerleri	25

GRAFİKLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1. Primer hemostaz	9
Şekil 2. Sekonder hemostaz	10
Şekil 3. Fibrinolizis	11

Grafikler	Sayfa No
Grafik 1. Çalışmaya alınan hastaların varfarin kullanım endikasyonları	22
Grafik 2. ÇG hastalarda varfarin kullanımına bağlı oluşan komplikasyonlar	25