

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**WARFARİN DOZ AŞIMI NEDENİYLE YATAN HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE DOZ AŞIMI İLE İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Alihan ORAL

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Ağustos, 2016

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**WARFARİN DOZ AŞIMI NEDENİYLE YATAN HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE DOZ AŞIMI İLE İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Alihan ORAL
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr Mehmet UZUNLULU

İSTANBUL
Ağustos, 2016

Yazar Bildirimi

"WARFARİN DOZ AŞIMI NEDENİYLE YATAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE DOZ AŞIMI İLE İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ" isimli uzmanlık tezinde Dr. Alihan ORAL

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Ağustos, 2016

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Alihan ORAL



Teşekkür

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr.Aytekin OĞUZ'a,

Rotasyon süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen, odaları her zaman açık olan değerli hocalarım Prof.Dr. Ali Rıza ODABAŞ'a, Prof.Dr. İlyas TUNCER' e,

Samimiyet ve güler yüzüyle klinik pratiğini bize aktaran, güzel bir çalışma ortamı sağlayan abimiz, Sn.Doç. Dr. Mehmet UZUNLULU' ya

Sağladığı kolaylık ve destekle çalışmamı sürdürebilmeme katkı sunan, akademik uğraşlarımızda bize yol gösteren ve motive eden Doç.Dr. Abdullah ÖZKÖK'e,

Uzun dönem beraber çalışma imkânı bulduğum ve katkılarından dolayı Doç.Dr. Banu Mesci ve Doç.Dr. Gül Sağun'a,

Klinik bilgi ve tecrübelerini her zaman bizimle paylaşarak eğitimimize önemli katkılarda bulunan Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN'a,

Kişiliği ve insanlığıyla örnek aldığım Uzm. Dr. Osman KÖSTEK'e

Rotasyonlarımız süresince birlikte çalıştığım ve birçok şeyi paylaştığım ve değerli meslektaşlarıma,

Eğitimim süresince geçirdiğim zamanı daha kıymetli hale getiren ve burayı çok güzel anılarla arkada bırakmama vesile olan arkadaşlarım Dr.Semih BAŞÇI, Dr.Abdülkadir KOÇANOĞLU, Dr. Mustafa Sadeçolak, Dr.Mevlüt KAÇAR'a

Her zaman olduğu gibi tezimi yaparken de yanımda olduğunu hissettiren ve sabırla beni destekleyen ailem ve eşim Bahar ORAL'a teşekkür ederim.

Dr. Alihan ORAL

dr.alihanoral@gmail.com

Özet

WARFARİN DOZ AŞIMI NEDENİYLE YATAN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE DOZ AŞIMI İLE İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

AMAÇ. İç hastalıkları kliniğinde warfarin doz aşımı nedeniyle yatan hastaların klinik, yaş, cinsiyet, komorbid hastalık, mortalite, laboratuvar, diyet ve tedavi gibi özelliklerini belirleyerek, doz aşımı ile hastaların özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırmak.

YÖNTEM. Çalışmaya Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne Mayıs 2015 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında yatışı olan, 18 yaş ve üzeri, herhangi bir nedenle warfarin kullanıp $INR \geq 3,50$ saptanan 167 hasta (91 erkek, 76 kadın, ortalama yaş: 77 ± 12) ardışık olarak dahil edildi. Hastaların demografik verileri, komorbid durumları, warfarin endikasyonu, antikoagülan tedavi için risk skorlaması (CHADS2-VASC), kanama riski skorlaması (HASBLED), laboratuvar değerleri, daha önce aynı nedene bağlı yatışları, kullandıkları ilaçlar, mortalite, diyet ve kanama özellikleri kaydedildi.

BULGULAR. Warfarin endikasyonları sıklık sırasına göre; atriyal fibrilasyon (%66.5), valvüler kapak hastalığı (%12.6), inme (%7.2) ve derin ven trombozu-pulmoner emboli (%6.6), en sık eşlik eden komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (%73.7), konjestif kalp yetmezliği (%58.1) ve koroner arter hastalığı (%30.5) idi. Ortalama warfarin dozu haftalık: 30.8 ± 8.7 mg idi. CHADS2-VASC ortalaması: 4.2 ± 1.2 , HASBLED ortalaması: 3.6 ± 0.9 , International Normalized Ratio (INR) ortalaması: 8.0 ± 3.6 , Time in Therapeutic Range (TTR) ortalaması: $\% 28.7 \pm 22.6$ idi. Warfarinle etkileşebilecek ilaçlar sıklık sırasına göre proton pompa inhibitörü (%38.3), asetil salisilik asit (%16.8) ve dijital (%10.8) idi. Mortalite sıklığı $\% 0.5$ bulundu. Hastaların %68.9'unun ≥ 5 adet ilaç kullandığı, %21.6'sının riskli olabilecek yiyecek tükettiği görüldü. Warfarin doz aşımı nedeniyle tekrar yatış sıklığı $\% 28.7$ idi. Kanama sıklığı $\% 58.1$ (majör kanama $\% 21.6$, minör kanama $\% 36.5$) idi. Kanaması olanlarda INR ve HASBLED ortalamaları kanaması olmayanlara

göre yüksek ($p=0.007$, $p<0.001$), TTR ortalaması düşük ($p=0,04$) idi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde erkek cinsiyet [OR: % 95CI 2.863 (1.32-6.18), $p=0,007$] ve HASBLED skoru yüksekliği [OR: % 95CI 3.771 (2.27-6.26), $p<0.001$] kanama için bağımsız risk faktörleri idi.

SONUÇ. Warfarin doz aşımı nedeniyle yatan hastalarda warfarin ile etkileşebilecek ilaç ve gıda tüketiminin yüksek bulunduğu, yaklaşık her 3 hastadan birinde warfarin doz aşımı nedeniyle tekrar yatış gerektiği, HASBLED skoru yüksek ve TTR'ı düşük olanlarda kanama riskinin daha fazla olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Warfarin doz aşımı; risk faktörleri; klinik özellikler; mortalite; kanama

Abstract

CLINICAL CHARACTERISTICS AND RISK FACTORS OF PATIENTS HOSPITALIZED DUE TO WARFARIN OVERDOSE

OBJECTIVE. Specifying clinic, age, gender, comorbidity, mortality, laboratory, diet and treatment of patients followed in Internal medicine inpatient clinic due to warfarin overdose and to investigate relation between overdose and patients characteristics.

METHODS. Research conducted in Health Ministry Istanbul Medeniyet University Göztepe Research and Training Hospital Internal Medicine Clinic between May 2015 and May 2016. 167 Patients (91 male, 76 female, mean age: 77 ± 12) who are 18 years old and over and using warfarin on any indication and detected $INR \geq 3,50$ are included consecutively. Demographic data, comorbidity, warfarin indication, risk score for anticoagulation (CHADS2-VASC), bleeding risk score (HASBLED), laboratory parameters and previous hospitalization on same indication, current medication, mortality, diet and bleeding origin of patients are recorded.

RESULTS. Warfarin indications by frequency: atrial fibrillation (%66.5), heart valve disease (%12.6), stroke (%7.2) and deep vein thrombosis-pulmonary embolism (%6.6), and most accompanied diseases are by frequency hypertension (%73.7), congestive heart failure (%58.1) and coronary artery disease (%30.5). Mean warfarin dosage was weekly: 30.8 ± 8.7 mg. Mean CHADS2-VASC was 4.2 ± 1.2 , mean HASBLED was 3.6 ± 0.9 , mean International Normalized Ratio (INR) was 8.0 ± 3.6 and mean Time in Therapeutic Range (TTR) was 28.7 ± 22.6 . Drugs interacting with warfarin by frequency were proton pump inhibitors (%38.3), acetylsalicylic acid (%16.8) and digital (%10.8). Mortality rate was % 0.5 . %68.9 of patients using ≥ 5 medication , %21.6 of patients were found to had consumed chancy food which may interact with warfarin . Rehospitalization due to warfarin overdose was %28.7 . Bleeding frequency was %58.1 (major bleeding %21.6, minor bleeding %36.5). Patients with bleeding were found to have higher mean INR and HASBLED and mean TTR ($p=0,04$) was lower according to

nonbleeding patients ($p=0.007$, $p<0.001$). Multivariate logistic regression analysis displayed male gender [OR: % 95CI 2.863 (1.32-6.18), $p=0,007$] and high HASBLED [OR: % 95CI 3.771 (2.27-6.26), $p<0.001$] were independent risk factors for bleeding.

CONCLUSION. Inpatients due warfarin overdose, medications and food interacting with warfarin found to be frequent, almost 1 of 3 patient rehospitalized due to warfarin overdose and high HASBLED and low TTR indicated higher bleeding risk.

Keywords: Warfarin overdose; risk factors; clinical characters; mortalite; bleeding



İçindekiler

Şekil Listesi	ix
Tablo Listesi	x
Kısaltmalar	xi
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Antikoagülan ilaçlar	3
2.2 Heparin	3
2.3 Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	4
2.4 Oral Antikoagülanlar	5
2.5 Warfarin	6
2.5.1 Warfarin Farmakodinamiği	7
2.5.2 Warfarin Farmakokinetiği	8
2.5.3 Warfarin Farmakogenetiği	9
2.5.4 Warfarin ve Diğer İlaçlarla Etkileşimi	9
2.5.5 Warfarin ve Diyetle Etkileşimi	11
2.5.6 Warfarin Kullanım Endikasyonları	12
2.5.6.1 Atrial Fibrilasyon	12
2.5.6.2 Kalp Kapak Replasmanı	14
2.5.6.3 Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Tromboemboli	15
2.5.6.4 İskemik İnme	15
2.5.6.5 Diğer Endikasyonlar	16
2.5.7 Warfarin Dozu	16
2.5.8 Warfarin Komplikasyonları	17
2.5.9 Warfarin Monitörisasyonu	18
2.6 Yeni Oral Antikoagülanlar	21
3 YÖNTEM	23
3.1 ÇALIŞMANIN TASARIMI	23
3.2 ÇALIŞMA	24
3.3 İSTATİSTİK YÖNTEMLER	25
4 BULGULAR	26
5 TARTIŞMA ve SONUÇ	33
5.1 TARTIŞMA	33
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI	38
5.3 SONUÇ	39
Kaynaklar	41
Etik Kurul Onay Formu	53

Şekil Listesi

2.1 Warfarinin etki mekanizması	8
2.2 Warfarin metabolizmasının özetlenmesi	9
2.3 Vitamin K içeren gıdaların özetlenmesi	11
2.4 Warfarine bağlı kanamlarda INR yüksekliği ve major kanamaya yaklaşım.	19
4.1 Hastaların komorbid hastalıkları	27
4.2 Hastaların kullandığı ve warfarinle etkileşen ilaçların sıklığı	28
4.3 Riskli ilaç kullanımı	28
4.4 Kanama bulgusu dağılımı	28
4.5 Kanama ile HASBLED arasındaki ilişki	31
4.6 Hastaların kanama lokalizasyonları	32

Tablo Listesi

2.1	CHA2DS2-VASc skorlaması	13
2.2	Atrial fibrilasyonlu hastalarda CHA2DS2-VASC ile trombofilaksiye yaklaşım	13
2.3	Warfarin doz ayarlaması ve doz aşımında yapılacaklar	17
4.1	Hastaların demografik ve klinik özellikleri	27
4.2	Hastalardaki kanama varlığına göre klinik özelliklerin karşılaştırılması	29
4.3	Hastalardaki majör ve minör kanamaya göre klinik özelliklerin karşılaştırılması	30
4.4	Hastaların INR düzeylerine göre klinik özellikleri	30
4.5	Hastaların TTR düzeylerine göre kanama durumları	31
4.6	Hastaların yaşa göre kanama durumları	31
4.7	Kanama üzerine etkili faktörler	32

AF	Atriyal fibrilasyon
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
CYP	Sitokrom P450
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	Derin ven trombozu
INR	International normalized ratio
ISI	International Sensitivity Index
MI	Myokard infarktüsü
OAK	Oral antikoagülan
PTE	Pulmoner tromboemboli
PZ	Protrombin zamanı
PZO	Protrombin zamanı oranı
rFVIIa	Recombinant factor VIIa
SVH	Serebrovasküler hastalık
TDP	Taze dondurulmuş plazma
TTR	International normalized ratio
VKOR	Vitamin K epoksit redüktaz
VTE	Venöz tromboemboli

GİRİŞ ve AMAÇ

Warfarin, çeşitli tromboembolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Kanama riskini artırmadan, tromboembolik olayları önleyecek seviyede antikoagülan etkiyi sağlamak amaçlanmaktadır (1).

Warfarin etkisini K vitamininin etkilerini antagonize ederek gösterir. Pıhtılaşma faktörlerinden Faktör 2, 7, 9, 10 ve endojen antikoagülan protein C ve S, karaciğerde gama karboksillenme ile fonksiyonel şekline dönüşür. Oral antikoagülanlar (OAK), inaktif K vitaminini indirgenmiş K vitaminine dönüştüren epoksit redüktaz enzimini ve dolayısıyla gama karboksilasyonu bloke ederek inaktif moleküllerin ortaya çıkmasına neden olur. Buna bağlı olarak aktif faktörlerin kan düzeyleri düşerek antikoagülan etki elde edilir (2).

Warfarinin çeşitli hastalık durumlarında klinik etkinliği birçok çalışmada ortaya konmuştur. Warfarin derin ven trombozu (DVT), pulmoner tromboemboli (PTE), inme, tekrarlayan infarktüs, protez kalp kapağı, atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastalarda sık olarak kullanılır (3, 4).

Warfarinin değişik endikasyonlarda ve artan oranda kullanımı, günümüzde yararının yanı sıra yan etki görülme sıklığını da arttırmıştır (5). Warfarin toksisitesine bağlı oluşan kanamaların büyük bir çoğunluğu, önemli bir probleme sebep olmamakta, fakat majör ve hayatı tehdit edici kanamalara da neden olabilmektedir. Warfarine bağlı majör kanamalar yapılan çalışmalarda %3 civarında saptanmıştır (6–8).

Antikoagülan etkinliği değerlendirmek için kullanılan International Normalized Ratio (INR) değeri 3'ün üzerinde olduğunda kanama riskinin 5 kat arttığı belirtilmektedir (9). Kanama yerleri sıklık sırasına göre burun-farinks (%35), yumuşak doku (yara dahil, %21), gastrointestinal sistem (%15), üriner sistem (%15), intrakranial (%4), toraks (%3), intraoküler (%2), retroperiton (%1) ve eklem (%0.5) lokalizasyonundadır (10).

Warfarin tedavisi sırasında en önemli problem hedef INR değerine ulaşamama sonucu gelişmiş tromboembolik olay veya doz aşımı sonucu oluşmuş kanamadır (11). Warfarinin dar terapötik indeksi nedeniyle günlük yaşamdaki çok küçük değişiklikler bile antikoagülan tedavi kontrolünde dalgalanmalara neden olabilir. Hastaların tedaviye uyumu, yaşı, eşlik eden hastalıkları, beraberinde kullandıkları ilaçlar, tükettikleri gıdaların içeriğindeki K vitamini miktarı, tahmin edilemeyen ve hastaya özel doz yanıtı gibi birçok faktör etkin ve güvenli antikoagülan tedaviyi etkiler (12).

Hastanemiz iç hastalıkları kliniğine warfarin doz aşımı nedeniyle sık hasta yatışı olmaktadır. Biz bu çalışmamızda warfarin doz aşımı saptanan hastaların klinik, yaş, cinsiyet, mortalite, komorbid hastalık, laboratuvar, diyet ve tedavi gibi özelliklerini belirleyerek, doz aşımı ile hastaların özellikleri arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. Antikoagülan ilaçlar

AF, kalp kapak replesmanı, DVT, PTE, iskemik inme, faktör 5 Leiden mutasyonu ve hiperhomosisteinemi gibi tromboembolik hastalıklarda yaygın olarak kullanılan antikoagülan tedavinin amacı tromboz gelişimini engellemektir (13).

Antikoagülan ilaçlar; koagülasyon faktörlerinin etkinliğini veya yapımını bozarak koagülasyon olayını inhibe eden ilaçlardır. Etki mekanizmalarındaki farka göre heparin ve OAK olmak üzere iki grupta incelenirler (14–16). En sık kullanılan antikoagülan ilaçlar; heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve warfarindir. Warfarin, etkinliğini vitamin-K bağımlı proteinlerin sentezini engelleyerek antikoagülan etki gösterirken, heparin pıhtılaşma faktörlerini inaktive ederek etki göstermektedir (17). Üzerinde çalışılan yeni antikoagülan ilaçlar; direkt trombin inhibitörleri [rekombinan hirüdin (lepirudin), bivaluridin (hirudin analogu) ve argatroban), indirekt trombin inhibitörleri (heparinoid, danaparoid), defibrine edici ilaçlar (ankrod)], pentasakkaridler [selektif antitrombin bağımlı faktör Xa inhibitörü (fondaparinux), direkt faktör Xa inhibitörü (rivaroxaban)], aktive protein C, soluble trombomodulin ve doku faktör yolak inhibitörleridir (18).

2.2. Heparin

Moleküler ağırlığı 3000–33000 MW arasında değişen heparin çok sayıda sülfatlı mukopolisakkaritten oluşur. Antikoagülan etkisini antitrombin-III'e bağlanarak trombin, faktör Xa ve diğer aktive pıhtılaşma faktörlerini inaktive ederek gösterir. Kandaki yüksek konsantrasyonu kofaktör II'ye de bağlanır ve plateletlerin fonksiyonlarını inhibe eder (19). Heparinin tedavide kullanıldığı belli başlı endikasyonlar; miyokard infarktüsü (MI), unstabil anjina, infarktüs

sonrası duvar trombüsü, DVT ve PTE gibi venöz tromboemboliler (VTE), akut iskemik kalp hastalıkları (çoğunlukla antitrombosit ilaçlarla birlikte), koroner arter darlıkları, ekstrakorporal dolaşım, AF, yaygın damar içi pıhtılaşması, fetal büyüme geriliği olan gebeler, invaziv işlem uygulanacak kapak hastaları, kronik oral antikoagülan ilaçların kesilmesi gereken durumlar, gebeler ve yeterli oral antikoagülasyona rağmen tekrarlayan emboli durumlarıdır (20). Heparin intravenöz, ya da cilt altı olarak uygulanır. Genelde aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ile takip edilir. Profilaksiste 5000–6000 Ü subkutan günde 2 kez uygulanır. Genellikle profilaksi amaçlı uygulamada takip gerekmez. Hızlı etki istenildiğinde heparin intravenöz bolus, takiben devamlı infüzyon ya da aralıklı cilt altı uygulama yapılır. Amaç, aPTT'yi kontrolün 1.5–2.5 katı ya da anti faktör Xa'yı 0.3–0.7 Ü/mL düzeyinde tutmaktır (20–22). Heparin ile tedavide en sık görülen yan etki kanamadır. Kanamalarda heparin kesilmeli ve protamin sülfat ile heparin etkisi geri döndürülmelidir. Trombositopeni, olguların %2-3'ünde görülür. Heparine bağlı diğer yan etkiler transaminaz yükselmesi, osteoporoz, deri nekrozu, alopesi, aşırı duyarlılık reaksiyonudur (20, 21). Heparin kullanımının kontrendike olduğu durumlar; hemorajik diyatez, malign hipertansiyon, serebral kanama, peptik ülser (kanamış), göz cerrahisi, epidural anestezi ve beyin cerrahisi operasyonu geçirilmiş olmasıdır (20–22).

2.3. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DMAH, anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu sonucu oluşur ve ortalama molekül ağırlıkları 5000 Da'dır. Her bir DMAH farklı depolimerizasyon yöntemi ile hazırlandığından farmakokinetik özellikleri ve antikoagülan aktiviteleri de değişkenlik gösterir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin anfraksiyone heparinden farkı, faktör Xa'yı 1000 kat daha fazla inhibe edebilmeleridir. Fraksiyone olmamış heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'lerin biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur. Plazma proteinleri ve endotel hücrelerine, makrofajlara daha az bağlanırlar. Yarı ömrü uygulama sonrası 3–6 saat arasında olup, standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır. Bu yüzden DMAH'ler kiloya uygun dozda laboratuvar izlem gerektirmeden uygulanabilir. Özel koşullar dışında protrombin zamanı (PZ) ve aPTT'de herhangi bir uzamaya yol

açmadıklarından, kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Platelet faktör 4'e daha az bağlandıkları için heparinle ilişkili trombositopeni daha seyrek görülür. Uzun süreli kullanımlarda standart heparine göre osteoporoz riski daha düşüktür (23). DMAH'ler subkutan yolla, vücut ağırlığına göre yapılır. Fraksiyone olmamış heparin ile DMAH'ler arasında komplikasyonlar ve mortalite açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (20, 24). Profilaksi amacıyla kullanılan dozları sabittir. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz uygulanan preparatları da mevcuttur. Ülkemizde bulunan DMAH'ler ve tedavi dozları aşağıda verilmiştir (25).

- **Enoksoparin:** 1 mg/kg/12 saat veya 1,5 mg/kg/24 saat (180 mg/gün'ü geçmeyecek)
- **Dalteparin:** 100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU/gün'ü geçmeyecek) (Tek doz uygulama)
- **Nadroparin:** 85,5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU/gün'ü geçmeyecek)
- **Tinzaparin:** 175 IU/kg/24 saat 0,85
- **Parnaparin:** 6400 IU/24 saat (DVT tedavisinde)

2.4. Oral Antikoagülanlar

OAK, 4 hidroksi-kumarin (warfarin sodyum) ve 1.3 indanedione (phenindione) türevi olmak üzere iki grup olarak bilinir. Kumarin türevleri ülkemizde ve ABD'de, İndanedione türevleri ağırlıklı olarak Avrupa'da kullanılmaktadır (26). Heparinden farklı olarak karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin sentezini bozarak indirekt olarak antikoagülan etki yaparlar. Heparin ve türevleri parenteral uygulamalarla hızlı etkinlik sağlarken, kronik antikoagülasyon gerektiğinde OAK tercih edilmektedir. Parenteral tedaviye üstünlükleri; oral yoldan alınmaları ve sentez yöntemi ile elde edildiklerinden ucuz olmalarıdır (14, 17).

2.5. Warfarin

Kanada ve Kuzey Amerika'da 1920'li yılların başlarında tür yonca (sweet clover: tai yoncası) çeşidini yiyen sığırlarda kanama ve hematomlar gözlenmiştir. 1940 yılında Dr. Karl Paul Link, yaptığı çalışmalar sonucunda, bu sığırlarda kanamaya yol açan maddenin dikumarol (dicoumarol) olduğunu tespit etmiştir. Yine Dr. Link tarafından izole edilen 'bishidroksikumarin' maddesinin sentetik bir türevi olan warfarin bu şekilde bilim dünyasının kullanımına girmiştir. Sentezlenen hidroksikumarinlerden biri olan warfarin ismi akronim olup, "warf" çalışmaları destekleyen (patent sahibi) "Wisconsin Alumanuae Resarch Foundation" isimli vakfın ilk harflerinden oluşmakta "arin" ise sulfix-arin (coumarin)' den gelmektedir (27, 28). Önce fare zehiri olarak kullanılan warfarin daha sonra ise antikoagülasyon etkisinden faydalanılarak tedavide yerini almıştır. Warfarinin insanda ilk defa oral antikoagülasyon olarak kullanımı, 1941'de Wisconsin Üniversitesi'nde Meyer tarafından, uygulanmıştır (29). Warfarin'in klinik kullanım için uygun hale getirilmesinde Dr. Gordon'un çalışmaları önemli rol oynamıştır. Endo Laboratuvarları ilacı, "Coumadin" adı ile piyasaya sürmüştür (30). 1970'lerde warfarin kullanımı, eşlik eden aşırı kanama komplikasyonları yüzünden tedirginlik yaratsa da, PZ testinin INR ile standardizasyonu sonrasında tekrar kullanılmaya başlanmıştır. Halen warfarin tedavisinin güvenliğini artırmaya yönelik çabalar yoğun bir şekilde sürmektedir.

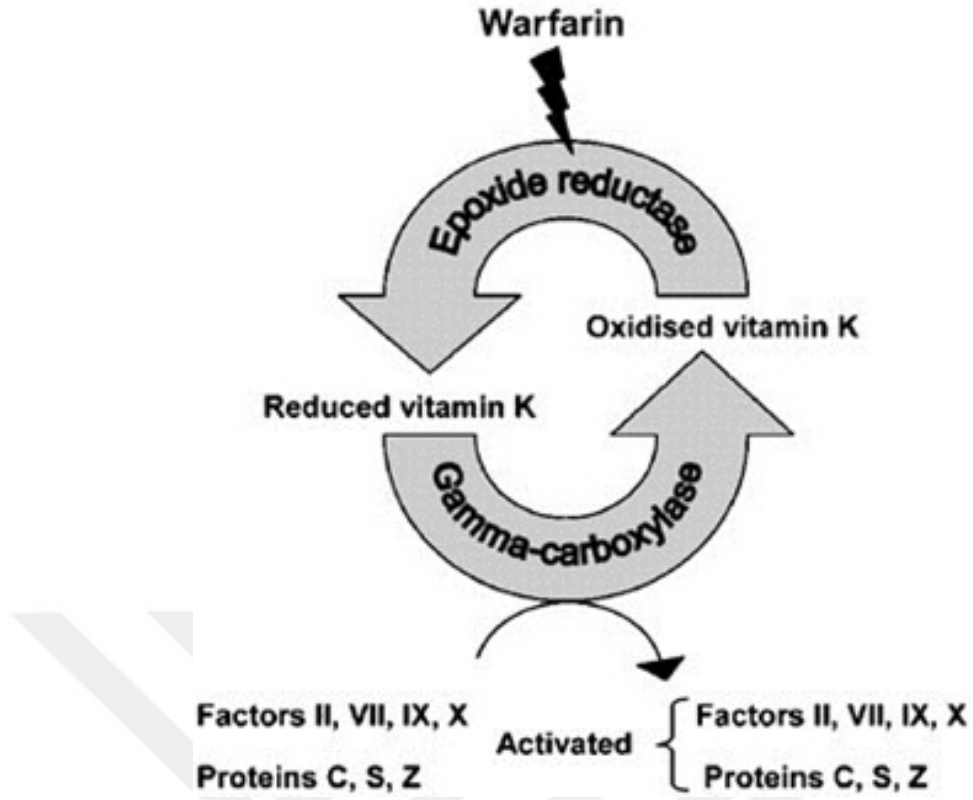
Yarılanma ömrü 36 saat olan warfarinin ticari olarak levo ve dekstro rasemik şekillerde bulunur. Uygulanan hasta grubunun belirlenen hedef INR değerlerine göre tedavi edici konsantrasyonu belirlenmektedir. PZ, warfarinin fonksiyonel etkinliği gösteren bir koagülasyon testidir. PZ, doku tromboplastini ve kalsiyum varlığında plazmanın pıhtılaşma süresini ölçmekte kullanılır. Bu değer aynı zamanda ekstrensik ve ortak koagülasyon yolunu değerlendirmede kullanılmaktadır. PZ, ekstrensik ve ortak koagülasyon yollarında bulunan pıhtılaşma faktörlerinin (Faktör I, II, V, VII, X) düzeylerinden etkilenen bir parametredir. Test sırasında kullanılan tromboplastinin pıhtılaşmayı aktive etme özelliğine göre test sonuçları laboratuvarlar arası değişkenlik gösterebilir. Bu konuda standardizasyon sağlanması amacıyla INR hesaplaması yapılmaktadır. Malabsorpsiyon

görülen, tedaviye uyumsuzluk gösteren veya ilaca konjenital olarak dirençli olan bireylerde PZ daha sıklıkla ölçülmesi gerekmektedir (31).

2.5.1 Warfarin Farmakodinamiği

%100 biyoyararlanım gösteren warfarin, mideden ve üst mide-barsak sisteminden emilir. Warfarin, emildikten sonra %99'u plazmada albumine bağlanır. Karaciğerde ve böbreklerde metabolize olur, sonradan oluşan ürünler ise idrar ve dışkı yoluyla atılır. Warfarinin plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 40 saattir ve etkisini 2 ila 5 gün içerisinde gösterir. Maksimum etkisini alımından 48 saat sonra gösterir. Warfarin, genellikle 36-72 saat içinde hipoprotrombinemi yapmaya başlar (32).

Warfarin, bir K vitamini antagonistidir. K vitamini, karaciğerde bulunan gama-karboksilaz enziminin ko-faktörüdür. Bu enzim pıhtılaşma proteinlerinin amino ucunda yer alan özgül glutamik asite bir karboksil grubu ekler. Pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X ile protein C, S, ve Z'de karboksil grubu eklenmiş glutamik asit mevcuttur (33, 34). Endoplazmik retikulumda yer alan gama-karboksilaz enzimi vitamin K-bağımlı proteinlerin salgılanması sırasında karboksillenmelerini sağlar. Vitamin K-bağımlı proteinlerin optimal fonksiyonu için tüm glutamik asitlerin gama-karboksilasyonu gereklidir. Gama-glutamil karboksilaz, hemen tüm insan dokularında bulunur ve otozomal genin ürünü olan tek karboksilaz da vitamin K-bağımlı proteinlerin (koagülasyon faktörlerinden II, VII, IX ve X ile antikoagulan faktörlerden protein C ve protein S) modifikasyonundan sorumludur (35, 36). Karboksilaz, K vitamini hidrokinonu, vitamin K 2,3-epoksite (Vitamin- K epoksit) oksidize eder. Warfarin tarafından 'Vitamin K epoksit redüktaz' (VKOR) enziminin inhibe edilmesi vitamin K'nın indirgenmiş haline dönüşümünü bloke eder (Şekil 2.1, (37)). VKOR'un inhibisyonu reversibl olarak gerçekleşir. İlacın kesilmesi veya K vitamini verilmesi ile ilacın etkileri ortadan kaldırılabilir. Diğer yandan yüksek dozlarda K vitamini (>5 mg) ile karaciğerde biriken K vitamininin VKOR enzimini by-pass etmesi bir haftayı geçkin süreyle warfarin rezistansına neden olabilir (38).

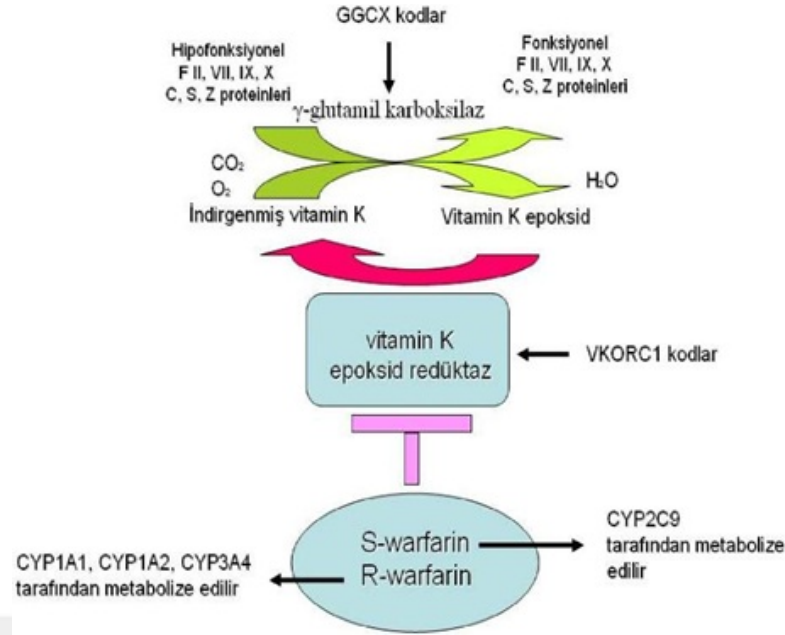


Şekil 2.1: Warfarinin etki mekanizması.

2.5.2 Warfarin Farmakokinetiği

Warfarin'in tedavi amaçlı kullanımında R-warfarin ve S-warfarin oluşan rasemik bir karışımdır. VKOR enziminini inhibe etmede warfarinin S-izomeri, R-izomerine göre 3-5 kat daha etkindir (39, 40). R-warfarin ve S-warfarinin metabolize olma şekilleri farklıdır. S-warfarinin, inaktif 6-hidroksi ve 7-hidroksi metabolitlerine dönüşüm reaksiyonunu katalizleyen esas enzim "sitokrom P450 (CYP) 2C9" iken R-warfarin'in oksidatif metabolizması başlıca CYP3A4 ile olur. CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19 enzimleri de reaksiyona eşlik edebilir (41). Warfarinin metabolik ürünleri ise esas olarak böbreklerden atılır (42). Warfarinin metabolizması Şekil 2.2'de özetlemiştir (43, 44).

Fenilbutazon, trimetoprim-sulfamethoksazol, sülfipirazon, ve metronidazol S-warfarin metabolizmasını inhibe ederek warfarin etkisini ciddi olarak artıran ilaçların sadece bir kısmıdır. Amiodaron ise hem S- hem de R-izomerin de metabolizmasını inhibe ederek warfarin etkisini önemli düzeylerde arttıran ilaçlardan biridir (44).



Şekil 2.2: Warfarin metabolizmasının özetlenmesi

2.5.3 Warfarin Farmakogenetiği

Son yıllarda warfarin dozundaki çeşitliliklerin warfarin metabolizması ve aktivitesinden sorumlu genlere ait varyasyonlardan meydana geldiğine dair kanıtlar bulunmuştur (45). Warfarin dozunu farmakokinetik ve farmakogenetik genlerdeki değişiklikler etkilemektedir (46). Warfarin metabolizmasında önemli olan CYP2C9, kimyasal madde ve ilaçları metabolize eden sitokrom P450 enzim ailesinin bir üyesidir (47). CYP2C9'un aktivitesinde azalmaya sebep olan birkaç CYP2C9 polimorfizmi saptanmıştır. Bu azalmış serum aktivitesi warfarin seviyelerinde artışa sebep olur. Böyle hastalarda, diğer hastalarda normal olan dozlar kanamaya neden olabilir (48). CYP2C9 genindeki polimorfizm dışında warfarin dozunu etkileyen diğer genetik varyasyon vitamin K metabolizmasından sorumlu VKORC1 genindeki polimorfizmlerdir. Warfarin doz çeşitliliklerinin yaklaşık olarak %30'u bu iki polimorfizmden dolayı olmaktadır (46).

2.5.4 Warfarin ve Diğer İlaçlarla Etkileşimi

Warfarinin metabolizmasının CYP2C9 üzerinden olması nedeniyle birçok ilaçla etkileşime girdiği bilinmektedir. Bu etkileşimler genellikle bu enzimin indüksiyonu/inhibisyonu üzerinden olur (49, 50). Bir çalışmada warfarinin en ciddi komplikasyonu olan hemorajinin gelişmesinde ilaç etkileşimlerinin

büyük oranda (%43) etken olduğu saptanmış (51). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kloral hidrat ve etakrinik asit, OAK'a bağlanarak albuminden serbest hale getirirler. Böylece plazma konsantrasyonları yükselerek antitrombinemik etkileri uzamaktadır. Warfarin tedavisi gören hastaların analjezik olarak parasetamol grubunu tercih etmeleri önerilir (52). Warfarin sodyumun adrenalın hidroklorür ve oksitosin ile kimyasal reaksiyon oluşturduğu bilinmektedir (53, 54). Karaciğerde mikrozomal enzimleri inhibe eden maddeler, oral antikoagülan maddelerin metabolizmasını geciktirir. Bu şekilde de plazma konsantrasyonları yükselerek yarılanma ömürleri uzar. Disulfuram, imipramin, metranidazol ve simetidin bunlara örnek olarak verilebilir (52).

Büyük bir metaanalizde warfarinle etkileşen ilaç ve gıdaları, etkileşim düzeyine göre Sınıf I (yüksek ihtimal), Sınıf II (mümkün), sınıf III (olası) ve Sınıf IV (zayıf ihtimal) olarak gruplandırılmıştır (50). Bu gruplardan klinikte nispeten sık karşılaşılanlar;

Grup I:

- **Potansiyalize Edenler:** Asetaminofen, kotrimoksazol, mikonazol supozituar, vorikonazol, metronidazol, eritromisin, izoniazid, zileuton, omeprazol, sitalopram, sertralin, amiodaron, propafenon, propranolol, diltiazem, fenofibrat.
- **İnhibe Edenler:** Barbituratlar, karbamezapin, kolestiramin, meselamin, merkaptopurin, trazodon, rifampin, griseofulvin.

Grup II:

- **Potansiyalize Edenler:** Amoksisilin klavulanat, azitromisin, klaritromisin, fluorourasil, parasetamol, tramadol, levofloksasin, fluvoksamin, fluvastatin, asetilsalisilik asit, simvastatin.
- **İnhibe Edenler:** azatiopurin, bosentan, kandesartan sileksetil, şelasyon tedavileri, dikloksasilin, raloksifen, ritonavir, ginseng.

Grup III:

• **Potansiyalize Edenler:** Akarboz, amoksisilin, kloramfenikol, danazol, dizopiramid, gemfibrozil, lovastatin, leflunomid, ofloksasin, terbinafin, tiklopidin, trastuzumab.

• **İnhibe Edenler:** Sulfasalazin, telmisartan.

Grup IV:

• **Potansiyalize Edenler:** Bezafibrat, sefazolin, etopozid/karboplatin, fluokse-
tin/diazepam, heparin.

• **İnhibe Edenler:** Kloksasilin, furosemid, propofol, teikoplanin.

2.5.5 Warfarin ve Diyetle Etkileşimi

Warfarinin metabolizması ve etki mekanizması nedeniyle diyetle alınan K vitamini önemlidir. Günlük K vitamini ihtiyacı erişkin için 80–120 (ortalama 100) mcg arasındadır. Diyetle alınan K vitamininin önemli bir kısmı bitkilerde bulunan filokinonlardan sağlanır (55, 56). K vitamini içeren gıdalar Şekil 2.3 özetlenmiştir (57).

GIDA KATEGORİ	Vit. K (mcg/verilen ölçüm)	Ağırlık gram	Yaygın ölçüm
SEBZELER			
Lahana (donmuş, pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	1,147	130	1 kupa
Lahana (pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	1,062	130	1 kupa
Ispanak (donmuş, pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	1,027	190	1 kupa
Ispanak (konserve, kurutulmuş)	988	214	1 kupa
Ispanak (pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	889	180	1 kupa
Yeşil salgam (donmuş, pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	851	164	1 kupa
Şeker pancarı (pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	697	144	1 kupa
Yeşil salgam (pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	529	144	1 kupa
Yeşil hardal (pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	419	140	1 kupa
Brüksel lahanası (donmuş, pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	300	155	1 kupa
Brokoli (pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	220	156	1 kupa
Brüksel lahanası (donmuş, pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	219	156	1 kupa
Soğan, taze yeşil soğan (çiğ)	207	100	1 kupa
Brokoli (donmuş, doğranmış, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	183	184	1 kupa
Ispanak sufle	172	136	1 kupa
Maydonoz (çiğ)	164	10	10 dal
Ispanak (çiğ)	145	30	1 kupa
Kuşkonmaz (donmuş, pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	144	180	1 kupa
Lahana turşusu (konserve, katı ve sıvı)	135	236	1 kupa
Marul, kıvırcık, iceberg (çiğ)	130	539	1 baş
Brokoli (çiğ)	89	88	1 kupa
Bamya (donmuş, pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	88	184	1 kupa
Lahana (pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	73	150	1 kupa
Bamya (pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	64	160	1 kupa
Börülce (donmuş, kaynamış, kurumuş, tuzsuz)	63	170	1 kupa
Lahana (kaynamış, kurumuş, tuzsuz)	58	170	1 kupa
Marul (çiğ)	57	56	1 kupa
Kereviz (pişmiş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	57	150	1 kupa
Salatalık (kabuklu, çiğ)	49	301	1 büyük
Bezelye (soyulmuş yiyecekler, donmuş, kaynamış, kurutulmuş, tuzsuz)	48	160	1 kupa
Ispanak (çiğ)	48	10	1 yaprak
Lahana, kıvırcık, kış lahanası (çiğ)	48	70	1 kupa
Börülce (kaynamış, kurumuş, tuzsuz)	44	165	1 kupa
Lahana (çiğ)	42	70	1 kupa
Diğer			
Gaieta unu (kuru, rendelenmiş, baharatlı)	55	120	1 kupa
Lahana salatası	56	99	3/4 kupa
Erişte, şehriye, yumurta, ispanak pişmiş	162	160	1 kupa
Erik, kuru erik, hoşaf (şeker eklenmeden)	65	248	1 kupa
Kızarmış börek, pasta çeşitleri, tarife göre hazırlanmış, kraker fırında pişmiş	59	239	1 tane

Şekil 2.3: Vitamin K içeren gıdaların özetlenmesi. Yüksek K vitamini içeren gıdalar (>300 mcg) sarı ile belirgin hale getirilmiştir

Warfarin kullanan hastaların normal miktarda K vitamini almasında sakınca görülmemektedir. Ancak yüksek dozlarda K vitamini içeren gıdaların alınması warfarin etkisinde inhibisyona neden olmaktadır. Diyetle alınan K vitamininin temel kaynakları ıspanak, lahanası, brokoli ve roka gibi koyu yeşil yapraklı bitkilerdir. Bu bitkilerin K vitamini içerikleri tazelikleri ve klorofil içerikleri ile ilişkilidir. Zeytin, soya fasülyesi ve kanola diğer doğal filakinon kaynaklarıdır. Eğer salata sosları, mayonez gibi gıdalar bunların yağlarından yapılırsa yine K vitamini içeriği artmış olur (58).

2.5.6 Warfarin Kullanım Endikasyonları

Warfarin, AF, kalp kapak replismanı, DVT, PTE, iskemik inme, faktör 5 Leiden mutasyonu ve hiperhomosisteinemi gibi tromboembolik hastalıklarda yaygın olarak tromboz gelişimini engellemek amacıyla kullanılır (13).

2.5.6.1 Atrial Fibrilasyon

Yaşla görülme sıklığı artan ve en sık rastlanan kalp ritim bozukluğu AF'dir. AF; kardiyak, pulmoner, metabolik, toksik ve endokrin hastalıklarla ilişkilidir. Prevalansı 60 yaşın üzerine çıktığında artmaktadır. AF'de kalma süresi ile tromboemboli riski doğru orantılıdır. AF açısından yüksek riskli durumlar ise önceden serebrovasküler hastalık (SVH), sistemik emboli, hipertansiyon, kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği, tiroid hastalıkları olması ve 75 yaşın üzerinde olmaktır (59). AF ile ilgili inme ve sistemik emboli riski altta yatan birden fazla patofizyolojik mekanizma ile bağlantılıdır. Sol atrial appendikte azalmış akım hızı, AF'deki akım anormallikleri sol atriumda staza sebep olur. Sol atrial appendiks, nonvalvüler AF'nin ana kaynağıdır (60). AF'ye bağlı tromboembolizm nedeniyle inme ve ölümleri önlemede oral antikoagülan tedavinin etkili olduğu bulunmuştur (59). Framingham çalışmasına göre, kronik AF'li hastalarda embolizasyon olay riski her yıl için %5 civarındadır (61). AF'li hastalarda iskemik inme riski %28 iken, sinüs ritimli hastalarda %7 civarındadır. Warfarin belirgin bir şekilde AF'li hastalarda iskemik inme riskini azalttığından, warfarin tedavisi verilen bu hastalarda hedef INR aralığı 2.0-3.0 olması önerilmektedir (62, 63).

Warfarin ile oral antikoagülan tedavisi % 68 oranında iskemik inme riskini azaltmaktayken eş zamanlı olarak majör hemorajik komplikasyonların riskini

de artırmaktadır (64). AF'li hastalarda warfarin alınmadığında iskemik inme oranları her yıl için %12 düzeylerindedir (63, 64). Diğer yandan AF'li hastalarda iskemik inme sonrası önemli fonksiyonel sakatlığı olan hastaların oranı %59 civarındadır (65). ATRIA çalışmasında ise warfarin tedavisini almayan hastalarda tromboembolizm oranı yıllık % 2.5 civarındadır (66). Warfarin tedavisiyle tromboembolizm riski %50 düzeylerinde azalttığı bildirilmiştir (66, 67).

AF'li hastalarda tromboemboli profilaksisi kararının verilmesi ve uygun ajanın belirlenmesi tedavinin en önemli basamağıdır. Bunun için risk değerlendirme skorları kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanı ise CHA2DS2-VASc skorlamasıdır. Burada kalp yetersizliği, yaş, cinsiyet, diyabet, inme, vasküler hastalıklara bakılıp puanlandırma yapılır (Tablo 2.1) (68). AF'li hastalarda trombofilaksiye yaklaşım Tablo 2.2'de verilmiştir (69).

Tablo 2.1: CHA2DS2-VASc skorlaması

Risk Faktörü	Puan
Konjestif Kalp Yetmezliği	1
Hipertansiyon	1
Yaş 75 ve üstü	2
Diyabetes Mellitus	1
İnme/Geçici İskemik Atak	2
Vasküler Hastalık(Miyokard enfarktüs, periferik Arter Hastalığı)	1
Yaş 65-74	1
Kadın Cinsiyet	1

Tablo 2.2: Atrial fibrilasyonlu hastalarda CHA2DS2-VASC ile trombofilaksiye yaklaşım

Risk Kategorisi	CHADS-VASC	Önerilen Antitrombotik Tedavi
1 Majör risk faktörü veya 2 den fazla majör olmayan faktör	2 ve 2'den büyük	Oral Antikoagülan
1 Majör risk faktörü	1	Oral Antikoagülan veya Aspirin
Risk faktörü yok	0	Tedavisiz izlem

2.5.6.2 Kalp Kapak Replasmanı

Mekanik kalp kapak replasmanı sonrası en fazla görülen komplikasyonlar antikoagülana bağlı kanama veya tromboembolizmdir (70). Bu komplikasyonlarının önemli bir bölümü replasman yapıldıktan sonra ilk 6 ayda gözlenmektedir. Uzun dönemde hastalardaki INR düzeylerindeki değişiklikler antikoagülan ilişkili kanama riskini de artırmaktadır. Örneğin kanama veya tromboembolizm gözlenen hastaların INR değerlerinin hedef terapötik aralığın dışında olduğu oran %60'tır (71). Mekanik prostetik kalp kapağı replasmanı yapılanlarda tromboemboli riskinin çok yüksek olduğu bilinmektedir. Antikoagülasyon kullanımına rağmen yıllık inme riski % 2- 4 arasındadır (72, 73).

Biyoprostetik kalp kapağı olan hastalarda ise özellikle tromboemboli riski daha çok ilk 3 ay içerisinde yüksektir. Bu nedenle ilk 3 ay yüksek tromboemboli riski nedeniyle antikoagülasyon tedavisi önerilmektedir. Tromboembolik olaylara yönelik profilaksi amacıyla antikoagülan tedavinin mitral pozisyonda biyoprostetik kalp kapağı bulunan, atriyal fibrilasyonlu, sol atriyumunu genişlemiş (>5.5 cm), atriyal trombüs veya geçirilmiş tromboemboli hikayesi olan hastalarda da ömür boyu sürdürülmesi önerilmektedir. Bu hastalarda warfarin kullanımında takip edilen INR değeri 2.5-3.5 arasında olması gerekmektedir (74, 75).

Kalp kapak protezlerinde tromboembolik olayların %12-14'ü ölümcül iken kanama olaylarının ise %13-19'u ölümcüldür. Tromboembolik komplikasyonların insidansını etkileyen en önemli faktörlerden bir tanesi de antikoagülan tedavinin yeterli olup olmadığıdır. Antikoagülan tedavinin yeterli düzeyde olmadığı hasta grubu %40 civarında saptanmıştır. Özellikle atriyal fibrilasyon, atriyal pıhtı, dilate sol atriyum ve geçirilmiş emboli hikâyesi olan hastalarda mutlaka antikoagülan tedavi uygulanmalıdır (74).

Mitral kapak patolojisi olan hastalarda trombüs gelişiminin en sık olduğu anatomik yerleşim sol atriyum ve özellikle sol atriyal apendikstir. Trombüs varlığı ise, embolik olay riskini artırmaktadır. Mitral darlığı ve AF, sol atriyum içinde trombüs oluşumu ve klinik olarak sistemik embolizasyon riskinin yüksek olduğu iki önemli patoloji olup, bunların birlikte bulunması söz

konusu riski daha da arttırmaktadır. Bunda mitral darlık ve AF' de sol atriyum içinde kan akımının belirgin derecede yavaşlaması ve pıhtılaşma eğiliminin artması rol oynamaktadır. AF olgularında sol atriyal trombüslerin %50 ile %75 arasında değişen bir bölümü sol atriyal apendiks içinde ortaya çıkmaktadır. trombüs oluşumunu ve sistemik embolizasyon riskini arttıran en önemli sebep sol atriyal mekanik fonksiyonunun bir göstergesi olan akım hızlarının azalışıdır (59).

2.5.6.3 Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Tromboemboli

PTE, genellikle alt ekstremitte derin venlerinden kaynaklan trombüs ya da multiple trombüslerin sistemik venöz dolaşımından pulmoner vaskülerlere geçişi olarak tanımlanır. PTE ve DVT aynı patogeneze kaynaklanır ve VTE olarak da bilinir. Trombüsten kopan trombüs parçaları venöz yollu ile %25'i sağ akciğer, %10'u sol akciğer ve %65'i her iki akciğer pulmoner dolaşımına geçmektedir. VTE'li olguların %30' unda klinik olarak PTE gelişirken, %40'ında emboli radyolojik olarak izlenebilmektedir. VTE olgularında uygulanan warfarin tedavisinde hedef INR aralığı 2.0-3.0 arasında olması istenmektedir. İlk PTE atağı geçiren hastalarda antikoagülan tedavi süresinin en az 6 ay olması önerilirken konjenital bir patoloji saptanması durumunda ise 12 ay olması önerilmektedir. Tekrarlayan VTE atağı geçiren hastalarda ömür boyu tedavi önerilmektedir (76).

2.5.6.4 İskemik İnme

Dünya sağlık örgütüne göre inme, vasküler nedenlere bağlı fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur (77). İnme oranlarının belirlenmesi zor olduğu halde yapılan bir çalışmada tüm inmelerin %89'u iskemik ve bunun da %42'sini aterosklerotik nedenli olduğu saptanmıştır (78). İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. İleri yaşta en önemli kardiyojenik emboli riski taşıyan hastalık, nonvalvüler AF'dir. AF'de yıllık inme görülme hızı yılda ortalama %3-5 olup, daha önce geçirilen SVO, sistolik hipertansiyon ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, ileri yaş, diyabet ve cinsiyet (kadınlarda) bu riski arttırmaktadır (79). AF 'ye bağlı inmenin mortalitesi ve morbiditesi daha yüksektir (80). AF'ye bağlı inme profilaksisinde uygun dozda warfarin

tedavisi önerilmektedir. Hedef INR düzeyi 2-3 arasında tutulduğunda AF'ye bağlı inmeyi %64 oranında azalttığı izlenmiştir (81).

2.5.6.5 Diğer Endikasyonlar

Tromboza eğilim yaratan konjenital durumlar; protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin III eksikliği, aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden veya Faktör V Cambridge mutasyonları), hiperhomosisteinemi, disfibrinojenemi, protrombin gen mutasyonu gibi durumlardır. Herediter trombofiliye yol açan risk faktörleri genelde ek bir risk faktörüyle klinik tabloyu ortaya çıkarıp tromboza yol açmaktadır. Bu hastalarda antikoagülan tedavinin ne kadar süreyle devam ettirilmesi gerektiği konusu tartışmalıdır ama ömür boyu kullanılması gerektiğini söyleyen kayankalar da mevcuttur (82).

2.5.7 Warfarin Dozu

Warfarin tedavisine genelde 5 mg/gün olarak başlanır. Kanama riski yüksek olan hastalarda 2,5 mg günlük doz ile başlanması önerilmektedir. K vitaminine bağlı olarak protein C ve protein S 'in yarı ömürleri pıhtılaşma faktörlerine göre daha kısa olduğu için warfarin tedavisinin ilk 5-7 günü protein C ve protein S eksikliğinin yaratacağı tromboza eğilimi ortadan kaldırmak için heparin veya türevlerinin kullanılması gerekmektedir (83). Warfarin doz ayarlaması ve doz aşımında yapılacaklar Tablo 2.3'te verilmiştir.

Tablo 2.3: Warfarin doz ayarlaması ve doz aşımında yapılacaklar

INR düzeyi	Tedavi modifikasyonu	Diğer Öneriler
INR <1,5	Haftalık warfarin dozu % 15 arttırılır.	Antikoagülasyon heparin ve türevleri ile sağlanmalıdır.
INR 1,51- 1,99 arası	Haftalık warfarin dozu % 10 arttırılır	Antikoagülasyon heparin ve türevleri ile sağlanmalıdır.
INR 2-3 arası	Aynı dozda devam edilir.	
INR 3,01 - 4 arası	Haftalık warfarin dozu %10 azaltılır.	
INR 4,01- 5 arası	Tedaviye 1 gün ara verilerek haftalık warfarin dozu %10 azaltılır.	Elektif işlemler için 1 mg Vitamin K
INR 5,01-9 arası	INR düzeti terapötik aralığa dönene kadar tedaviye ara verilir, haftalık doz %15 azaltılır.	INR'nin 24 saat içinde belirgin olarak düşeceği beklentisi ile vitamin K1, 2-4 mg verilir. INR kontrolde hala yüksek ise 1-2 mg Vitamin K1 po ek olarak uygulanabilir.
INR >9	Warfarini kesip, INR'nin 24-48 saat içinde belirgin olarak düşeceği beklentisi ile yüksek doz vitamin K (5-10 mg) uygulanabilir	Kanama riski yüksek hastalar veya acil müdahale gerektirenlerde taze donmuş plazma (10 ml/kg) veya protrombin kompleksi (25 ü/kg) düşünülebilir

2.5.8 Warfarin Komplikasyonları

Kanama ve cilt nekrozu warfarin tedavisinin iki majör komplikasyonudur. Kanama, cerrahi veya endoskopik girişim gereksinimi nedeniyle hastaneye yatırılma gerekliliği doğuran veya kan transfüzyonu gerektiren kalıcı hasar veya ölüm riski taşıyan herhangi bir majör internal veya eksternal kanama olayı olarak tanımlanır. Kanama riskini etkileyen en önemli faktörlerden biri antikoagülan tedavinin yoğunluğudur. Birçok amaç için, hedef INR 2.0–3.0 arasındadır, ama bazen INR 2.5-3.5 arası olacak şekilde de ayarlanır. INR 3.0–4.5 aralığında olduğunda kanama riski anlamlı olarak artar, eğer INR >5.0 ise yaşamı tehdit edecek kanama riski doğar. Cilt nekrozu öncelikle genelde protein C eksikliği olan hastalarda meydana gelir, sıklıkla tedaviden 3-8 gün sonra gelişir ve yüzeysel küçük damarların trombozu nedeni ile olur (19, 84, 85).

Anemi, hipertansiyon, önceki SVH ve böbrek hastalığı warfarin tedavisi sırasında kanama için tanımlanmış risk faktörleri olarak bilinir. Yaş ile warfarine bağlı kanama arasındaki ilişki ise tartışmalıdır. Warfarin kullanan hastalar INR uzaması ile birlikte kanadığında iki genel prensip önemlidir:

(1) Kanama sebebini tanımlamaya ve hafifletmeye çalışmak

(2) Antikoagölan etkinin şiddetini azaltmak.

Klinik olarak belirgin bir kanama saptanmayan INR yükselmesi olan bir hastada, warfarinin stoplanması ve düzenli ölçüm yeterli olmaktadır (84, 85). INR belirgin yükseldiğinde veya klinik olarak anlamlı kanama saptandığında ise tersine çevirme önerilmektedir. Warfarine bağlı koagülopatinin tersine çevrilmesinde üç yaklaşım kullanılır (84, 86–89):

(1) Warfarin tedavisinin kesilmesi;

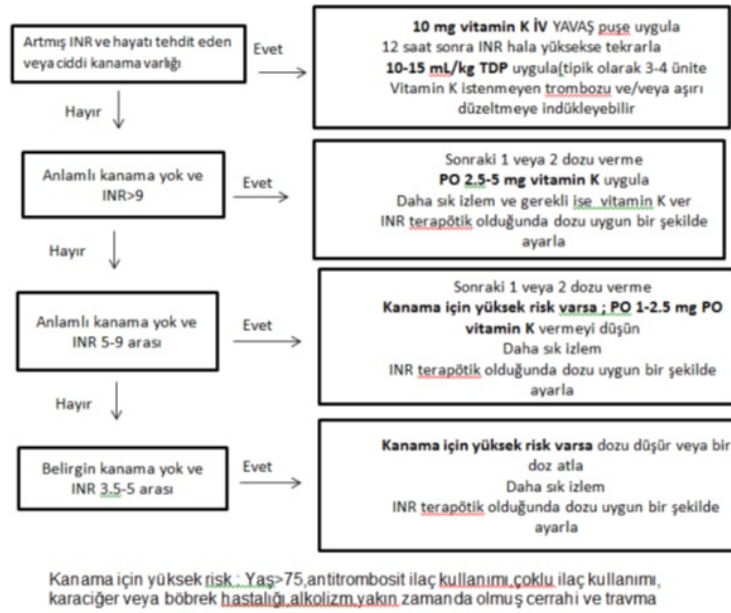
(2) Vitamin K verilmesi;

(3) Taze donmuş plazma (TDP), protrombin kompleks konsantresi veya rekombinant Faktör VIIa (rFVIIa) verilmesidir.

INR seviyesi warfarine bağlı 5–9 arasına yükselip asemptomatik hastalarda oral vitamin K önerilir. Bu hastalar için, oral 1.0–2.5 miligram vitamin K, 16 saat içinde INR'de ölçülebilir düşüş sağlar (86, 87). INR seviyesi >10 olan asemptomatik hastada da oral 2 miligram vitamin K etkilidir, fakat INR'de düşüş daha uzun sürer (90). İntravenöz vitamin K hayatı tehdit eden kanama veya INR >20, warfarinin aşırı alımı ile zehirlenmiş semptomatik hastalar ile sınırlandırılmalıdır. Aşırı antikoagülasyonu ters çevirmenin en hızlı yolu, TDP, konsantre protrombin kompleksi veya rFVIIa kullanılarak yapılan koagülasyon faktör infüzyonudur (89, 90). TDP 10-15mL/kg dozunda koagülasyon faktörlerini eski haline getirmesi beklenir. Bunun tersine, antikoagülasyon tedavi endikasyonu ne olursa olsun, TDP ile antikoagülasyonun tersine çevrilmesi çoğunlukla kanamayı kontrol eder ve genellikle kısa süreler için güvenlidir. Hayatı tehdit eden kanaması olan hastalar ve hızlı, tamamıyla tersine çevirme gerekenlerde protrombin kompleks konsantresi veya olanak dahilinde rFVIIa daha güvenilir ve tercih edilir. (88, 89). Warfarine bağlı kanamalarda INR yüksekliği ve major kanamaya yaklaşım Şekil 2.4'te belirtilmiştir.

2.5.9 Warfarin Monitörisasyonu

PZ, warfarin tedavisinin monitorizasyonu için en sık kullanılan testtir. PZ, K vitamini bağımlı olan faktör II, VII ve X'dan etkilenir. PZ önce yarı ömrü kısa



Şekil 2.4: Warfarine bağlı kanamalarda INR yüksekliği ve major kanamaya yaklaşım.

olan faktör VII'nin azalmasından daha sonra ise faktör X ve II'nin azalmasıyla PZ uzar. PZ ekstrinsik yoldan fibrin pıhtısı oluşana kadar geçen süre ölçülmektedir. PZ ölçümü, sitratlı plazmaya kalsiyum ve tromboplastin eklenerek yapılır (91). Sadece faktör VII eksikliğinde tek başına PZ uzaması görülür. Karaciğer hastalığı, vitamin K eksikliği ve faktör VII'ye karşı inhibitör varlığında da PZ uzaması görülebilir (32).

Tromboplastin, akciğer, beyin, plasenta gibi dokulardan elde edilen fosfolipid-protein ekstraktını gösterir. Tromboplastin belirteçlerindeki çeşitlilik farklı PT değerlerinin alınmasına sebep olabilir. Tromboplastinin yanıt verme yeteneği uluslararası sensitivite indeksi (International Sensitivity Index (ISI)) ile belirlenir. Bu ISI değeri herhangi bir doku faktörünün uluslararası standardize edilmiş bir örnek ile nasıl karşılaştırıldığını ortaya koymaktadır. ISI değeri genellikle 1.0 ile 2.0 arasında değişir. Ölçüm hatalarını asgariye indirmek için düşük ISI değeri olan tromboplastinlerin kullanılması önerilmektedir. Son yıllarda ISI değeri 0.9-1 arasında değişen rekombinant insan doku faktörleri üretilmeye başlanmıştır (92). PZ ölçümünde pıhtı oluşuncaya dek geçen süre optik olarak ölçülür. Protrombin zamanı oranı (PZO) ise bir hastanın protrombin zamanının normal kontrol plazmadan elde edilen sonuca bölünmesi ile elde edilen değerdir. Ancak

warfarin tedavisindeki hastalarda yalnızca PZ veya PZO ölçümleri, farklı tromboplastinlerin warfarine farklı yanıt verme eğilimlerinden dolayı hatalara neden olabilmektedir. Bu yüzden oral antikoagülan tedavisindeki hastalarda monitorizasyon güvenliğini artırmak için 1982'de INR kalibrasyon modeli kullanılmaya başlanmıştır. 1983 yılında da Dünya Sağlık Örgütü'nün sunduğu raporda PZ'nin standardize edilmiş halinin INR olduğu bildirilmiştir (93). INR değeri şu şekilde formülize edilir:

$$\text{INR} = (\text{PZhasta} / \text{PZortalama normal})$$

$$\text{ISI veya log INR} = \text{ISI} (\log \text{ gözlenen PZO})$$

INR ile üreticilerin kullandıkları farklı doku faktörleri nedeniyle oluşacak hataların asgariye indirilmesi ve standardizasyonu hedeflenmiştir. PZ'nin referans aralığı genellikle 12-15 saniye iken, INR'nin normal aralığı 0.8-1.2'dir. INR'ye başlangıçta haftada iki kez, sonra haftalık, ardından iki ile üç hafta arayla ve sonra da aylık kontrol edilmesi önerilir. INR uzun süre sabit olsa bile aylık kontroller yapılmalıdır. Doz ayarlaması haftalık toplam dozun % 5 ile 20 oranında artırılması ya da azaltılması ile olur. Aşırı INR değerleri warfarin dozuna ara verilmesi hatta K vitamini uygulamasını gerektirebilir (32).

Time in therapeutic range (TTR); dozu bazı laboratuvar ölçümlerine göre belirlenen ilaçlarda doz ayarlaması ve hastanın tedaviye uyumunu değerlendirmeye yarayan nicel bir veridir. Warfarin tedavisi altında olan hastalara uygulandığında hastaların tedaviye uyumunu ve tedavinin etkinliğini değerlendirmekte kullanılır (94). TTR hesaplamada kullanılan 3 yöntem bulunmaktadır. Geleneksel yöntemde; hastanın hedefte olan INR değeri sayısının toplam ziyaret sayısına olan oranı ile TTR hesaplanır. Cross-section metodunda; takipte olan hastalar için bir tarih belirlenir ve o tarihte INR ölçümleri alınan hastaların kaç tanesi istenen hedef aralıkta ise bütüne oranı TTR'ı verir. Rosendaal yönteminde ise hastanın INR değerindeki değişikliğin iki ziyaret arasında geçen güne oranıyla yaklaşık olarak günlük INR değişimi bulunur ve iki ziyaret arasında kaç gün hedef aralıkta kaldığı hesaplanır (95, 96). TTR değerlerinin %60-65'in üzerinde bulunması tromboembolik olaylarda azalma ile ilişkili bulunmuştur (97, 98).

2.6. Yeni Oral Antikoagülanlar

Warfarine alternatif olabilecek yeni oral antikoagülanlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ülkemizde kullanımda olan üç yeni oral antikoagülan mevcut.

Dabigatran

Dabigatran direkt, kompetitif bir trombin inhibitörüdür. Verilen dozun %80'i böbreklerden atılır, yarılanma ömrü 11-15 saattir, diyet ve ilaç etkileşim potansiyeli düşüktür. RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) çalışmasında AF hastalarında inme ve sistemik emboli açısından dabigatran ve warfarinin etkinlik ve güvenlilikleri kıyaslanmıştır. Primer sonlanımlarda inme ve sistemik emboli açısından dabigatran 110mg dozunun warfarinden noninferior olduğu, dabigatran 150 mg dozunun ise warfarinden daha üstün olduğu bulunmuştur. Major ve ölümcül kanamalar açısından düşük doz dabigatran warfarine göre daha az riskli iken yüksek doz dabigatran warfarinle benzer riskli saptanmıştır. İntrakraniyal kanamalar ise her iki dozda da warfarinden daha düşük oranda gözlenmiştir (8, 99, 100). FDA tarafından AF hastalarında inme profilaksisinde onaylanmıştır.

Apixaban

Apixaban oral yolla alınan, hızlı emilimli, yarı ömrü 12 saat olan, dörtte biri böbreklerden atılan, direkt ve kompetitif faktör Xa inhibitörüdür. Apixabanın AF hastalarında warfarin ile kıyaslandığı ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) çalışmasında inme ve sistemik emboliyi içeren primer sonlanımlarda apixabanın warfarinden üstün olduğu ortaya çıkmıştır. Majör kanama, warfarin grubunda apixaban grubuna kıyasla daha sık gelişmiştir. Ayrıca apixaban daha az intrakraniyal kanamaya ve mortaliteye neden olmuştur (6, 99). Apixaban, 2012 yılında FDA tarafından AF tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır.

Rivaroxaban

Rivaroxaban hızlı etki başlangıçlı, oral, direkt aktive faktör X inhibitörüdür. Rivaroxabanın üçte biri değişmeden böbrekler yoluyla atılırken kalanı karaciğer tarafından metabolize edilerek idrar ve gayta yoluyla atılır. ROCKET-AF (Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) çalışmasında non-valvüler AF hastalarında warfarin ile rivaroxaban ve warfarin kıyaslamasında primer sonlanımda inme ve sistemik emboli açısından rivaroxabanın warfarinden non-inferior olduğu gösterilmiştir. Majör kanamalar açısından rivaroxaban ve warfarin grupları arasında belirgin fark gözlenmemiş ancak gastrointestinal sistem majör kanamaları rivaroxaban grubunda warfarin grubuna kıyasla daha sık gelişmiştir. İntrakraniyal ve ölümcül kanamalar ise rivaroxaban ile anlamlı şekilde daha az sıklıkta ortaya çıkmıştır (7, 99). Rivaroxaban 2011'de FDA tarafından onaylanmıştır.

YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmaya Mayıs 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne warfarin doz aşımı nedeniyle yatış yapılan 18 yaş ve üzeri 167 hasta ardışık olarak alındı. Çalışma öncesi bütün hastaların yazılı onamları alındı. Bu çalışmayla ilgili gerekli izin İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Komisyonu tarafından verildi (Tarih: 12.05.2015, Karar No: 2015/0047). Çalışma süresince Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uyuldu.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- Herhangi bir nedene bağlı warfarin kullanması
- INR \geq 3,50 saptanması ve yatışı yapılması

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Warfarin dışı INR yüksekliğine neden olan (Karaciğer sirozu, sepsis vs) durumlar

Yaş-Komorbidite-Endikasyonlar-Laboratuvar

Hastaların warfarin endikasyonları, yaş ve komorbiditeleri ile laboratuvar değerleri hastaların yatış dosyalarından alındı. Non-valvüler AF'si olan hastalar için CHA2DS2.VASc skorlaması ve tüm hastalar için HASBLED skoru hesaplandı.

İlaç ve Diyet Özellikleri

İlaçları ve diyet özellikleri hasta veya hasta yakınından öğrenildi. Warfarinle etkileşebilen ve warfarinin doz aşımına sebep olabilecek ilaçlardan herhangi

birini kullanması durumunda riskli ilaç pozitif kabul edildi (50). Pozitif kabul edilen ilaçların ise sıklıkları hesaplandı. Ayrıca hastalar kullandığı ilaçlar sayısına göre 1-3, 3-5 ve 5'ten fazla adet olarak gruplandırıldı.

Diyetle ilgili olarak son bir hafta içerisinde warfarinle etkileşimi yüksek olan olan besinlerden (Lahana, ıspanak, pazı, maydanoz, semizotu, kıvırcık, marul, leblebi, karaciğer, yeşil çay, brokoli, Brüksel lahanası, şalgam, balık yağı) alıp almadığı sorgulandı. Alması durumunda pozitif kabul edildi (57, 58).

Kanama Özellikleri

Hastalarda öncelikle kanama olup olmadığı sorgulandı. Kanama olması durumunda ise majör kanama ve minör kanama olarak gruplandırıldı. Major kanama grubuna, gastrointestinal, retroperitoneal, kraniyal, batin içi kanama veya invaziv işlem gerektirecek düzeyde kanama, hemoglobinde iki birim düşüklüğe sebep olan ve üç üniteden fazla kan ürünü transfüzyonu gereken hastalar alındı. Bu kriterlerin dışındaki kanama ile gelen hastalar minör kanama grubuna alındı (101, 102). Ayrıca kanama lokalizasyonları da kaydedildi.

INR ve Warfarin Dozu

Hastaların yatış esnasında bakılan INR değerleri kaydedildi. 3.5-4.99, 5-9,99 ve ≥ 10 olarak gruplandırıldı. Warfarin dozu ise haftalık kümülatif doz mg/hafta olarak kabul edildi.

TTR

Hastaların TTR'ı Rosendaal yöntemi kullanılarak % olarak hesaplandı (96). TTR \geq %60 bulunması efektif doz aralığında olması, $<$ %60 bulunması olması ise efektif doz aralığının dışında olması olarak kabul edildi.

3.2. ÇALIŞMA

Çalışmaya Mayıs 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne warfarin doz aşımı nedeniyle yatış yapılan hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar tetkikleri yatış dosyalarından kaydedildi. warfarin endikasyonu, komorbid durumları, daha önce aynı nedene bağlı yatışları, kullandıkları

ilaçlar, diyet özellikleri, kanama bulgusu olup olmadığı sorgulanarak kayıt kaydedildi. Warfarin doz aşımı ile hastaların özellikleri arasındaki ilişki incelendi.

3.3. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

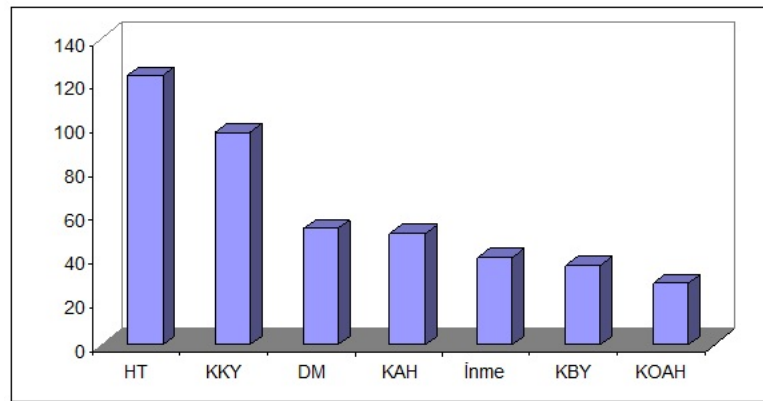
Toplanan veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Science) programına aktarılmış ve gerekli düzeltmeler ve hata kontrolleri yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ki kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin analizinde verilerin dağılımına göre parametrik dağılan verilerde bağımsız örneklerde student t-testi, nonparametrik verilerde ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Üç grubun karşılaştırıldığı analizlerde varyanslar homojen ve dağılımların normalliği halinde ANOVA, post hoc karşılaştırmalarda ise Tukey testi kullanıldı. Dağılımların normalliği veya varyansların homojen olma şartlarının sağlanamadığı durumlarda Kruskal Wallis analizi uygulandı. Korelasyon değerlendirilmelerinde Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. DMS skorunu predikte eden faktörlerin analizinde lineer regresyon kullanıldı, parametrik dağılım göstermeyen verilere değişim uygulanarak parametrik hale getirildi. Analizlerde, 0.05'ten küçük olan p değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 167 hasta (Kadın/Erkek=91/76; yaş ortalaması 77±12 yıl) dâhil edildi. Hastaların komorbidite sıklıkları sırasıyla hipertansiyon (%73.7), kojestif kalp yetmezliği (%58.1), diabetes mellitus (%31.7), koroner arter hastalığı (%30.5), inme (%24.0), kronik böbrek yetmezliği (%21.6) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%16.8) idi. Warfarin endikasyonları sıklık sırasına göre non-valvüler AF (%66.5), valvüler kalp hastalığı (%12.6), inme (%7.2) ve DVT-PTE (%6.6) idi. Warfarinle etkileşebilecek ilaçlar sıklık sırasına göre proton pompa inhibitörü (%38.3), asetil salisilik asit (%16.8), dijital (%10.8), antibiyotik (%8.4), statin (%7.2), steroid (%6.0) ve diğer ilaçlar (%1.2) idi. Çoklu ilaç kullanımına bakıldığında hastaların %68.9'u 5 ve üzeri adet, %28.7'si 3-5 arası adet ilaç kullanırken %2.4'ü 3 adetten az ilaç kullanmaktaydı. Hastaların %21.6'sı riskli olabilecek yiyecek tükettiği saptandı. Ortalama warfarin dozu: 30.8±8.7 mg/hafta idi. CHADS2-VASC ortalaması: 4.2±1.2, HASBLED ortalaması: 3.6±0.9, International INR ortalaması: 8.0±3.6, TTR ortalaması: % 28.7±22.6 idi. Warfarin doz aşımı nedeniyle daha önce yatışı yapılan hastaların oranı ise %28.7 idi (Tablo 4.1) (Şekil 4.1,4.2).

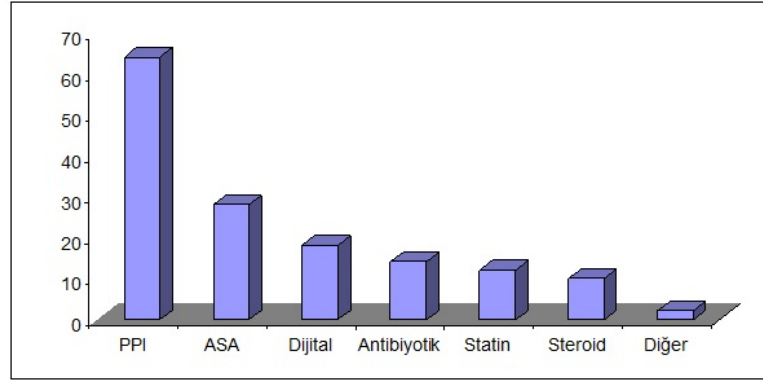
Tablo 4.1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (ortalama±SD)	77±12
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	91/76
Komorbidite Sıklıkları	
	n (%)
Hipertansiyon	123 (73.7)
Konjestif kalp yetmezliği	97 (58.1)
Diabetes mellitus	53 (31.7)
Koroner arter hastalığı	51 (30.5)
İnme	40 (24.0)
Kronik böbrek yetmezliği	36 (21.6)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	28 (16.8)
İlaç etkileşimi olabilecek ilaçlar	
	n (%)
Proton pompa inhibitörü	64 (38.3)
Asetilsalisilik asit	28 (16.8)
Dijital	18 (10.8)
Antibiyotik	14 (8.4)
Statin	12 (7.2)
Steroid	10 (6.0)
Diğer	2 (1.2)

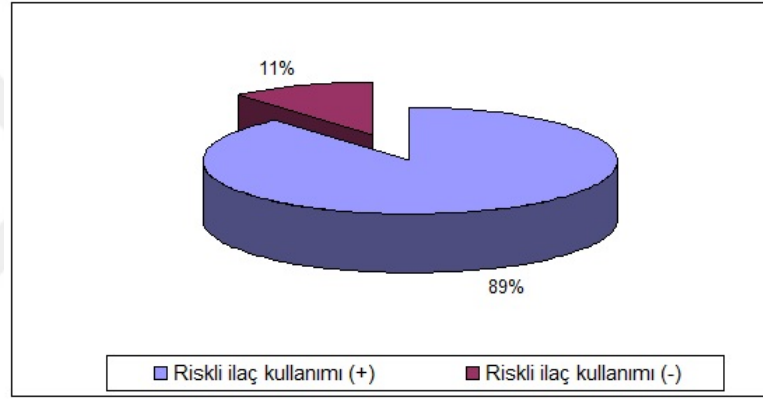


Şekil 4.1: Hastaların komorbid hastalıkları (HT: hipertansiyon; KKY: konjestif kalp yetmezliği; DM: diabetes mellitus; KAH: koroner arter hastalığı; KBY: kronik böbrek yetmezliği; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı.)

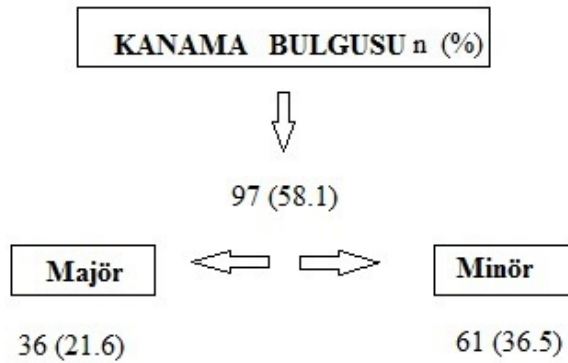
Warfarin etkileşimi açısından riskli ilaç kullanımı hastaların %89' unda mevcuttu (Şekil 4.3).



Şekil 4.2: Hastaların kullandığı ve warfarinle etkileşen ilaçların sıklığı
(PPI: proton pompa inhibitörü, ASA: asetil salisilik asit.)



Şekil 4.3: Riskli ilaç kullanımı



Şekil 4.4: Kanama bulgusu dağılımı

Kanama bulgusu, hastaların %58.1' inde mevcuttu. Bunların arasında minör kanama tüm hastaların %36.5'ini (kanaması olanların %63) oluştururken, majör kanama ise tüm hastaların yaklaşık %21.6' sını (kanaması olanların %37) oluşturuyordu (Şekil 4.4).

Hastaların kanama durumlarına göre klinik özellikleri incelendiğinde, INR değeri ortalaması kanama bulgusu olanlarda (8.6±3.7), olmayanlara göre (7.1±3.4) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü (p=0.007). Benzer şekilde HASBLED skorunun da kanama bulgusu olan hastalarda (3.9±0.8), olmayanlara göre (3.1±0.8) daha yüksek olduğu görüldü (p=0.001). Tam tersine TTR ortalamasının kanama bulgusu olanlarda (26.1±22.3), olmayanlara göre (32.6±22.7) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. CHADS-VASC2 skorlaması, warfarin dozu, riskli yiyecek kullanımı ve riskli ilaç kullanımına bakıldığında ise kanama bulgusu olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hastalardaki kanama varlığına göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Kanama bulgusu (+)	Kanama bulgusu (-)	p değeri
INR (ortalama±SD) (min-maks)	8.6±3.7 (3.5-19.0)	7.1±3.4 (3.5-17.5)	0.007
TTR (ortalama±SD) (min-maks)	26.1±22.3 (0-84)	32.6±22.7 (0-93)	0.04
CHADS-VASC2 (ortalama±SD) (min-maks)	4.1±1.2 (2-7)	4.4±1.2 (2-7)	0.22
HASBLED (ortalama±SD) (min-maks)	3.9±0.8 (2-6)	3.1±0.8 (2-5)	<0.001
Warfarin dozu (mg/hafta) (ortalama±SD) (min-maks)	31.3±9.5 (8.5-70.0)	30.1±7.6 (10.8-40.0)	0.31
Riskli yiyecek n (%)	22 (22.7)	14 (20.0)	0.71
Riskli ilaç n (%)	89 (91.8)	59 (84.3)	0.14

Kanama bulgusu olanların majör ve minör kanama göreye klinik özellikleriyle değerlendirildiğinde ise INR, HASBLED skoru ve TTR ortalamasının majör kanaması olanlar ile minör kanaması olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yine benzer şekilde CHADS-VASC2 skoru, warfarin dozu, riskli yiyecek kullanımı ve riskli ilaç kullanımı majör kanaması olanlar ile minör kanaması olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hastalardaki majör ve minör kanamaya göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Majör Kanama (+)	Minör Kanama (+)	p değeri
INR (ortalama±SD) (min-maks)	8.2±3.8 (3.5-17.0)	8.9±3.6 (3.6-19.0)	0.23
TTR (ortalama±SD) (min-maks)	28.1±22.2 (0-84)	24.8±22.5 (0-82)	0.41
CHADS-VASC2 (ortalama±SD) (min-maks)	4.2±1.4 (2-7)	4.1±1.1 (2-7)	0.61
HASBLED (ortalama±SD) (min-maks)	4.0±0.7 (3-6)	3.9±0.8 (2-6)	0.63
Warfarin dozu (mg/hafta) (ortalama±SD) (min-maks)	32.2±6.9 (8.5-42.5)	30.8±10.7 (10-70)	0.23
Riskli yiyecek n (%)	7 (19.4)	15 (24.6)	0.62
Riskli ilaç n (%)	34 (94.4)	55 (90.2)	0.71

Hastaların INR düzeylerine göre klinik özellikleri incelendiğinde warfarin dozunun INR değeri yüksek olanlarda (INR: 3.5-5; 27.8±8.4, $5 < INR < 10$; 31.3±8.8, $INR \geq 10$; 32.2±8.5.) istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görüldü (p=0.02). Major kanama, minör kanama, kanama olmaması, CHADS-VASC2 skoru, HASBLED skoru, riskli yiyecek kullanımı ve riskli ilaç kullanımı oranları INR grupları arasında benzerdi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Hastaların INR düzeylerine göre klinik özellikleri

	3.5<INR<5	5<INR<10	10<INR	p değeri
Majör kanama n (%)	9 (23.1)	15 (19.7)	12 (23.1)	0.37
Minör kanama n (%)	10 (25.6)	28 (36.8)	23 (44.7)	0.37
Kanama yok n (%)	20 (51.3)	33 (43.4)	17 (32.7)	0.37
CHADS-VASC2 (ortanca) (min-maks)	4 (2-7)	4 (2-7)	4 (2-7)	0.11
HASBLED (ortanca) (min-maks)	3 (2-6)	4 (2-6)	4 (2-6)	0.59
Warfarin dozu (mg/hft) (ort±SD) (min-maks)	27.8±8.4 (8.5-35.0)	31.3±8.8 (10-70)	32.2±8.5 (10.7-52.2)	0.02
Riskli yiyecek n (%)	32 (82.1)	69 (90.8)	47 (90.4)	0.33
Riskli ilaç n (%)	8 (20.5)	15 (19.7)	13 (25.0)	0.76

Hastaların TTR düzeylerine göre kanama durumları incelendiğinde $TTR < 60$ ile $TTR \geq 60$ olan hastalarda major veya minör kanaması olan veya kanaması olmayanların oranları benzerdi (p=0.71; Tablo 4.5).

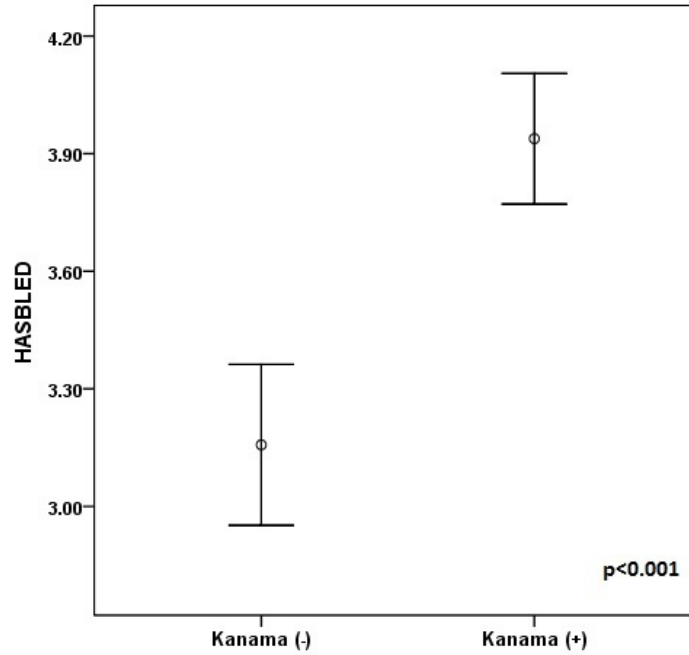
Tablo 4.5: Hastaların TTR düzeylerine göre kanama durumları

	Majör kanama (n=36)	Minör kanama (n=61)	Kanama yok (n=70)	p değeri
TTR <60 n (%)	31 (86.1)	55 (90.2)	60 (85.7)	0.71
TTR >60 n (%)	5 (13.9)	6 (9.8)	10 (14.3)	0.71

Hastaların yaşa göre kanama durumları incelendiğinde yaş grupları arasında major veya minor kanaması olan hastaların kanaması olmayanlara göre benzer oldukları görüldü (p=0.39 ; Tablo 4.6).

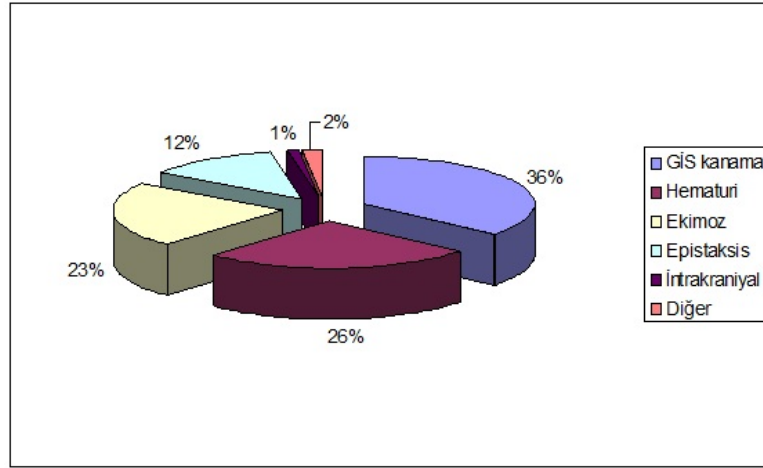
Tablo 4.6: Hastaların yaşa göre kanama durumları

	Majör kanama (n=36)	Minör kanama (n=61)	Kanama yok (n=70)	p değeri
Yaş <65 n (%)	2 (5.6)	9 (14.8)	8 (11.4)	0.39
Yaş (65-75) n (%)	5 (13.9)	11 (18.0)	17 (24.3)	0.39
Yaş >75 n (%)	29 (80.6)	41 (67.2)	45 (64.3)	0.39

**Şekil 4.5: Kanama ile HASBLED arasındaki ilişki**

HASBLEED skorunun kanama bulgusu olanlarda daha yüksek olduğu görüldü (p=0.001; Şekil 4.5).

Hastaların kanama lokalizasyonlarının dağılımı incelendiğinde sıklıkları sırasıyla gastrointestinal sistem kanaması (%36), hemetüri (%26), ekimoz



Şekil 4.6: Hastaların kanama lokalizasyonları

(%23), epistaksis (%12), diğer kanama (%2) ve intrakraniyal kanama (%1) idi (Şekil 4.6).

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde hastaların kanama durumunu predikte edebilecek risk faktörleri incelendiğinde erkek cinsiyet ($p=0.007$) ve HASBLED skorunun ($p=0.001$) artması istatistiksel olarak bağımsız risk faktörü olduğu görüldü (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Kanama üzerine etkili faktörler

	B	OR (% 95CI)	p değeri
Yaş <65	1.932	0.55-6.71	0.29
Yaş (65-75)	0.405	0.09-1.68	0.21
Yaş >75	0.518	0.14-1.79	0.30
INR (3.5-4.9)	0.628	0.23-1.71	0.35
INR (5-9.9)	0.993	0.39-2.47	0.98
INR >10	1.593	0.58-4.34	0.36
Cinsiyet (Erkek)	2.863	1.32-6.18	0.007
Warfarin doz (mg/hafta)	1.022	0.97-1.06	0.31
Riskli ilaç pozitif	1.829	0.60-5.51	0.28
Riskli yiyecek pozitif	1.830	0.71-4.69	0.21
TTR	0.989	0.97-1.01	0.16
HASBLED	3.771	2.27-6.26	<0.001

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Bu çalışmada warfarinin değişik endikasyonlarda ve artan oranda kullanımı, günümüzde yararının yanı sıra yan etki görülme sıklığını da arttırmıştır. Warfarin toksisitesine bağlı oluşan kanamaların büyük bir çoğunluğu, önemli bir probleme sebep olmamakta, fakat majör ve hayatı tehdit edici kanamalara da olabilmektedir. Çalışmamızda warfarin doz aşımına bağlı kanama bulgusu hastaların yaklaşık yarısından fazlasında mevcut olup, kanama riskinin erkek cinsiyet ve HASBLED skorunun artışı ile predikte edilebileceği sonucuna ulaşıldı. Majör ve minor kanamanın INR den bağımsız olduğu görüldü.

Gelişmiş ülkelere bakıldığında ileri yaş oranının arttığı görülmektedir. 65 yaş üzeri nüfus Amerika Birleşik Devletleri için %18, İngiltere ve Fransa için %22, Almanya için %26 iken Türkiye için ise %7,7 dir (103, 104). Türkiye’de yaşlı populasyon giderek artmaktadır. Warfarin kullanan ve warfarin doz aşımı nedeniyle başvuranların daha çok ileri yaşta oldukları dikkat çekmektedir. Shepherd ve ark. nin yaptığı bir çalışmada hastaların %54’nün 65 yaş üzeri olduğu sptanmıştır (105). Bizim çalışmamızda warfarin doz aşımı nedeniyle yatan hastaların yaş ortalaması 77 ± 12 olarak tespit edildi. Hastalarımızın %89,7’si 65 yaş ve üzeri olduğu saptandı.

Warfarin, AF, kalp kapak replismanı, DVT, PTE, iskemik inme, faktör 5 Leiden mutasyonu ve hiperhomosisteinemi gibi tromboembolik hastalıklarda yaygın olarak tromboz gelişimini engellemek amacıyla kullanılır (13). Yapılan birçok çalışmada warfarin kullanma endikasyonlarında ilk iki sırada sırasıyla AF ve inme yer almaktadır (106, 107). Bizim çalışmamızda warfarin endikasyonu olarak en sık AF (%66,5) iken ikinci sırada literatörden farklı

olarak kalp kapak replesmanı (%12,6) tespit edildi, inme (%7,2) ise üçüncü sırada yer alıyordu.

Yaşlılarda warfarine bağı kanmalar daha çok olabilmektedir. Bunun nedenleri arasında yaşın dışında komorbid hastalıklar(özellikle HT ve Kalp yetmezliği), alkolizm, çoklu ilaç kullanımı (özellikle warfarinle etkileşenler) ve vasküler frajilitenin artışı bulunmaktadır (108, 109). Erdoğan ve ark. nın yaptığı bir çalışmada warfarin doz aşımı nedeniyle başvuran hastaların komorbid durumları incelendiğinde en sık HT bulunmuşken ikinci sırada koroner arter hastalığı, üçüncü sırada konjestif kalp yetersizliği saptanmış (110). Shireman ve ark. nın yaptığı çalışmada yine eşlik eden en sık hastalık HT bulunmuş (111). Bizim çalışmamızda hastaların komorbid durumlar incelendiğinde literatürle uyumlu olarak en sık HT (%73,7) saptanırken ikinci sırada konjestif kalp yetersizliği (%58,1) ve üçüncü sırada diyabetes mellitus (%31,7) saptandı.

Warfarinin metabolizmasının CYP2C9 üzerinden olması ve diyetle alınan K vitamini nedeniyle birçok ilaçla ve besinle etkileşime girdiği bilinmektedir (49, 55, 56, 58). Literatörde warfarinle etkileşen ilaçların sıklığı ve besin kullanım oranıyla ilgili yeterince bilgi bulunmamaktadır. Alay ve ark. nın yaptığı bir çalışmada riskli ilaç kullanma oranı %75 saptanmış (101). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %89'ü riskli olabilecek en az bir ilaç kullanmaktaydı. En sık üç ilaç proton pompa inhibitörü (%38,3), asetil salisilik asit (%16,8) ve dijital (%10,8) olarak saptandı. Ayrıca hastalarımızın %68,9'ü 5 ve üzerinde ilaç ve %21,6'sı da riskli yiyecek kullanması warfarinle etkileşimi arttırıp doz aşımını kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Tüm bunlar hastalarımızın warfarin doz aşımı nedeniyle tekrar yatış sıklığını (%28,7) arttırmış olabilir.

Kanama, warfarin tedavisinin en önemli majör komplikasyonudur. Kanama riskini etkileyen en önemli faktörlerden biri antikoagülan tedavinin yoğunluğudur. INR 3.0–4.5 aralığında olduğunda kanama riski anlamlı olarak artar, eğer INR >5.0 ise yaşamı tehdit edecek kanama riski doğar (19, 84, 85). Minör ya da majör kanama görülme oranı % 7,6 ile %16,5 arasında bildirilmektedir. Yaşamı tehdit edecek kanama ise bir yılda 100 hastada 1,3–2,7'sinde görülmektedir (112). Alay ve ark. nın çalışmasında ise warfarin

doz aşımı olup kanama nedeniyle başvuran hastaları değerlendirilmiş ve hastaların %45'inde major, %55'inde minör kanama saptanmıştır (101). Acil servise warfarin doz aşımı nedeniyle başvuran hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada kanama bulgusu olmaların oranı %42,4 bulunmuştur (110). Warafarin doz aşımına bağlı kanama lokasizyonlarına bakıldığında en sık gastrointestinal sistem kanaması, hematüri ve yumuşak doku kanamaları olarak görülürken intrakraniyal kanama daha az görülmektedir (113, 114). Yapılan iki ayrı çalışmada kanama lokasizasyonu olarak en sık gastrointestinal sistem kanaması %38,5 ve %33,3 olarak saptanmıştır (101, 115). Başka bir çalışmada ise lokasizasyon olarak en sık olarak burun-farenks olarak tespit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %58,1'inde kanama bulgusu olup literatüre göre yüksek saptandı bunda literatörde warfarin kullanan tüm hastaları almaları, bizim ise sadece doz aşımı olan hastaları almamıza bağlı olabilir. Çalışmamızda kanama bulgusu olanların ise %37'si majör kanama, %63'ü ise minör kanama olarak tespit edildi ve literatöre göre major kanama daha az görüldü ve sadece 1 hasta mortal seyretmiştir (mortalite %0,5). Çalışmamızda kanama lokasizyonları literatürle uyumlu olarak en sık %36 ile gastrointestinal sistem kanaması olarak saptandı.

INR'deki artışın kanama durumunu arttırdığı bilinmektedir (116). Lendefelt ve ark. nın yaptığı bir çalışmaya göre INR ile kanama arasında doğrusal bir ilişki saptanmaz iken, Lindh ve ark. nın yaptığı çalışmada ise INR de 1,0 artış artmış riski 40 kat arttığını göstermiştir (117, 118). INR değeri 4'ün üzerinde olduğunda kanama riski daha da artmakta olup bu riski ileri yaş, etkileşen ilaç ve besin kullanımı, komorbid hastalıkları gibi hastaya özel durumlar etkiler (119, 120). TTR, warfarin tedavisi altında olan hastalara uygulandığında hastaların tedaviye uyumunu ve tedavinin etkinliğini değerlendirmekte kullanılır (94). Veeger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada net bir şekilde ideal TTR değeri belirtilmese de TTR değerinin %45'in altında olmasının %65'in üzerinde olmasına nazaran rekürren venöz tromboemboli ve kanama açısından artmış risk ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (116). Warfarin kullanan hastalarda kanama riskini belirlemek için birçok kanama risk skoru geliştirilmiştir. HAS-BLED kanama risk skoru kullanımı kolay bir skorlandırma sistemi olup hastanın kanama riskini ortaya

koymaktadır. Skorun 3 ve üzerinde olması kanama riski açısından yüksek riski göstermektedir (121). Bizim çalışmamızda hastaların kanama durumlarına göre klinik özellikleri incelendiğinde, literatürle uyumlu olarak INR değeri ortalaması kanama bulgusu olanlarda ($8,6\pm 3,7$), olmayanlara göre ($7,1\pm 3,4$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.007$). Benzer şekilde HAS-BLED skorunun da kanama bulgusu olan hastalarda ($3,9\pm 0,8$), olmayanlara göre ($3,1\pm 0,8$) daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). HAS-BLED skorunun bileşenlerine bakıldığında kanama riskini arttıran faktörler olduğundan bu sonuçla karşılaşmak çok da şaşırtıcı bir durum değildir. Tam tersine literatürle uyumlu olarak TTR ortalamasının kanama bulgusu olanlarda ($26,1\pm 22,3$), olmayanlara göre ($32,6\pm 22,7$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Seçilen hastalarımızın warfarin doz aşımı olan hastalar olduğundan şüphesiz TTR'ın kanama bulgusu olanlarda düşük olması beklenecek bir sonuçtur. Warfarin dozu, CHADS-VASC2 skoru, riskli yiyecek kullanımı ve riskli ilaç kullanımına bakıldığında ise kanama bulgusu olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Yapılan bir çalışmada INR değeri, majör kanaması olanlarda minör kanması olanlara göre istatistiksel olarak yüksek saptanmış (101). Başka bir çalışmada ise INR değeri ile kanama ciddiyeti arasında açık bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (122). Bizim çalışmamızda ise kanama bulgusu olanları majör ve minör kanama olarak ayırdığımızda kanama olanlarda olmayanlara göre anlamlı çıkan INR değeri, HASBLED skoru ve TTR ortalamasının iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkı yoktu.

Yaş ile warfarin komplikasyonu arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Yaşla birlikte kanama riskinin arttığını belirten çalışmalar olduğu gibi, yaşın bağımsız bir risk faktörü olmadığını savunan çalışmalar da var (123, 124). Bizim çalışmamızda majör ve ya minör kanama durumuna bakıldığında yaş grupları (< 65 , $65-74$ ve ≥ 75) arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Hastalarımızın %87,9'unun 65 yaş ve üzeri olması da bu durumu etkilemiş olabilir.

Warfarin kullanan hastaların doz aşımı olsun ya da olmasın kanama üzerine etkili ileri yaş, kadın cinsiyet, komorbid hastalıkları, önceki kanama öyküsü,

warfarinle etkileşen ilaç ve besin kullanımı, TTR, genetik özellikler gibi birçok faktörün olduğu bilinmektedir (125). Bu risk faktörleriyle ilgili çalışmalar farklı sonuçlar verebilmektedir. Shirman ve ark. kadın cinsiyetin, Lindh ve ark. erkek cinsiyetin bağımsız risk faktörü olduğunu bildirirken bazı çalışmalar da ise cinsiyetin önemli olmadığı bildirilmiştir (111, 117, 124). Yine aynı şekilde yaşla birlikte kanama riskinin arttığını belirten çalışmalar olduğu gibi, yaşın bağımsız bir risk faktörü olmadığını savunan çalışmalar da var (123, 124). Bizim çalışmamızda hastaların kanama durumunu predikte edebilecek risk faktörleri incelendiğinde erkek cinsiyet ($p=0.007$) ve HASBLED skorunun ($p<0.001$) artması istatistiksel olarak bağımsız risk faktörü olduğu görüldü (OR (% 95CI)).



5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

Kanamaya bağlı SVH hastalarının başka kliniklerde yatması nedeniyle tam olarak mortaliteyi göstermemiş olabilir.



5.3. SONUÇ

- Çalışmamızda warfarin doz aşımı nedeniyle yatan hastaların yaş ortalaması 77 ± 12 olarak tespit edildi. Hastalarımızın %89,7'si 65 yaş ve üzeri geriatrik popülasyon olduğu saptandı.
- Warfarin kullanma endikasyonu olarak en sık AF (%66,5) iken ikinci sırada kalp kapak replesmanı (%12,6) üçüncü sırada ise inme (%7,2) tespit edildi.
- Komorbid hastalıklarına bakıldığında en sık HT (%73,7) saptanırken ikinci sırada konjestif kalp yetersizliği (%58,1) ve üçüncü sırada diyabetes mellitus (%31,7) saptandı.
- Hastalarımızın %89'ü riskli olabilecek en az bir ilaç kullanmaktaydı. En sık üç ilaç proton pompa inhibitörü (%38,3), asetil salisilik asit (%16,8) ve dijital (%10,8) olarak saptandı. Ayrıca hastalarımızın %68,9'ü 5 ve üzerinde ilaç ve %21,6'sı da riskli yiyecek kullanımı saptandı. Warfarin doz aşımı nedeniyle tekrar yatış sıklığı ise %28,7 tespit edildi.
- Hastalarımızın %58,1'inde kanama bulgusu saptandı, kanaması olanların ise %37'si majör kanama, %63'ü ise minör kanama olarak tespit edildi. Kanama lokasizasyonu olarak en gastrointestinal sistem kanaması, mortalite ise %0,5 civarında saptandı.
- Hastalarımızın INR değeri ortalaması ve HASBLED skoru kanama bulgusu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. TTR ortalamasının ise kanama bulgusu olanlarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Warfarin dozu, CHADS-VASC2 skoru, riskli yiyecek kullanımı ve riskli ilaç kullanımı ise kanama bulgusu olanlarla olmayanlarda benzerdi.
- Major ve minör kanama olarak değerlendirildiğinde INR değeri, HASBLED skoru, TTR ortalaması, CHADS-VASC2 skoru, warfarin dozu, riskli yiyecek kullanımı ve riskli ilaç kullanımının iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkı yoktu.

- Hastaların kanama durumunu predikte edebilecek risk faktörleri incelendiğinde sadece erkek cinsiyet ve HASBLED skorunun artması istatistiksel olarak bağımsız risk faktörü olduğu görüldü.



Kaynaklar

1. Tang EOY, Lai CS, Lee KK, Wong RS, Cheng G, Chan TY. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(1):34–39.
2. Göz M. Warfarin-g> da etkileflmesi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;14(4):320–324.
3. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thrombosis research*. 2002;108(1):3–13.
4. Grunau BE, Wiens MO, Harder KK. Patient self-management of warfarin therapy Pragmatic feasibility study in Canadian primary care. *Canadian Family Physician*. 2011;57(8):e292–e298.
5. Flaherty M, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68(2):116–121.
6. Granger C, Alexander J, McMurray J, Lopes R, Hylek E, Hanna M, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–891.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–1151.
9. Deitcher SR, Rodgers GM, et al. Thrombosis and antithrombotic therapy. *Wintrobe's clinical hematology*. 2004;11:1713–28.
10. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *The American journal of medicine*. 1993;95(3):315–328.
11. Ginsberg JA, Crowther MA, White RH, Ortel TL. Anticoagulation therapy. *ASH Education Program Book*. 2001;2001(1):339–357.

12. Davis NJ, Billett HH, Cohen HW, Arnsten JH. Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005;39(4):632–636.
13. Aguilar D, Goldhaber SZ. Clinical uses of low-molecular-weight heparins. *CHEST Journal*. 1999;115(5):1418–1423.
14. Majerus PW, Broze G, Miletich JP, Tollefsen D. Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. *Pharmacologic Basis of Therapeutics, ed*. 1996;9:1341–1359.
15. Julian D, Cowan J, McLenachan J. Disease of the coronary arteries—causes, pathology and prevention. *Cardiology*. 1998;p. 79–122.
16. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Hacettepe Taş Kitapçılık Limited Şti.; 2005.
17. SO K. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 9. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık. 2000;3(45):581–612.
18. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*. 2008;133(6_suppl):234S–256S.
19. BAYKAL DDY, IŞIK AT, SAĞLAM DDK, ERİKÇİ S, KOÇAR İH. TROMBOLİTİK TEDAVİ;
20. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest Journal*. 2001;119(1_suppl):64S–94S.
21. İmdat D. Antikoagölan tedavi ilkeleri. *III Hematoloji İlk Basamak Kursu XXX Ulusal Hematoloji Kongresi*. 2000;0(0):67–75.
22. Hirsh J, Dalen JE, Guyatt G. The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. *CHEST Journal*. 2001;119(1_suppl):1S–2S.
23. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, Hunt B. Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus*. 2009;.
24. Findik S, Erkan ML, Selçuk MB, Albayrak S, Atici AG, Doru F. Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in

- the treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration*. 2002;69(5):440–444.
25. Derneği TT. Pulmoner Tromboembolizm Tani ve Tedavi Uzlaşi Raporu. *Türk Toraks Dergisi*. 2009;10:1–47.
26. Dharmananda S. Warfarin and Chinese Medicine. ITM; 2004.
27. LINK K. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*. 1959;19(1):97.
28. Symposium on Anticoagulant Therapy—Report of the Proceedings.:
29. BINGHAM JB, MEYER OO, POHLE FJ. STUDIES ON THE HEMORRHAGIC AGENT 3, 3'-METHYLENEBIS (4-HYDROXYCOUMARIN).: I. Its Effect on the Prothrombin and Coagulation Time of the blood of Dogs and humans.*. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1941;202(4):563–577.
30. Party W. Assessment of short-term anticoagulant administration after cardiac infarct. *Br Med J*. 1969;1:335–342.
31. Erdemoğlu E. Warfarin Tedavisi Alan Hastalarda Koagülasyon Testlerinin Terapötik Aralıkta Olma Oranı 1. *Yayınlanmış Uzmanlık Tezi*. 2015;0(0):0.
32. Atlı E. Warfarin Kullanan Olgularda Cyp2c9 Ve Vkorc1 Genlerindeki Tek Nükleotid Polimorfizmlerinin (Snp) Ncelenmesi 1. *Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi*. 2008;0(0):0.
33. Berkner KL. The vitamin K-dependent carboxylase. *Annu Rev Nutr*. 2005;25:127–149.
34. Suttie JW. Vitamin K-dependent carboxylase. *eLS*. 1985;.
35. Wallin R, Sane DC, Hutson SM. Vitamin K 2, 3-epoxide reductase and the vitamin K-dependent γ -carboxylation system. *Thrombosis research*. 2002;108(4):221–226.
36. Wallin R, Hutson SM. Warfarin and the vitamin K-dependent γ -carboxylation system. *Trends in molecular medicine*. 2004;10(7):299–302.
37. [http://www stepwards com/misc/vitamin-k deficiency](http://www.stepwards.com/misc/vitamin-k-deficiency). <http://www.stepwards.com/misc/vitamin-k-deficiency>. erişim: 22062016. 2016;0(0):0.
38. Özgenel ŞM. Warfarine bağlı kanamalarda risk faktörlerinin karşılaştırılması. 2010;.

39. Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. In: *Seminars in hematology*. vol. 15; 1978. p. 19.
40. Kelly JG, O'Malley K. Clinical pharmacokinetics of oral anticoagulants. *Clinical pharmacokinetics*. 1979;4(1):1–15.
41. Tham LS, Goh BC, Nafziger A, Guo JY, Wang LZ, Soong R, et al. A warfarin-dosing model in Asians that uses single-nucleotide polymorphisms in vitamin K epoxide reductase complex and cytochrome P450 2C9*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2006;80(4).
42. Horton J, Bushwick BM. Warfarin therapy: evolving strategies in anticoagulation. *American family physician*. 1999;59(3):635–646.
43. O'Reilly RA, Trager WF, Rettie AE, Goulart DA. Interaction of amiodarone with racemic warfarin and its separated enantiomorphs in humans. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1987;42(3):290–294.
44. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1—rationale and perspectives. *Thrombosis research*. 2007;120(1):1–10.
45. Natarajan S, Ponde CK, Rajani RM, Jijina F, Gursahani R, Dhairyawan PP, et al. Effect of CYP2C9 and VKORC1 genetic variations on warfarin dose requirements in Indian patients. *Pharmacological Reports*. 2013;65(5):1375–1382.
46. Daneshjou R, Tatonetti NP, Karczewski KJ, Sagreiya H, Bourgeois S, Drozda K, et al. Pathway analysis of genome-wide data improves warfarin dose prediction. *BMC genomics*. 2013;14(3):1.
47. Kamali F, Wynne H. Pharmacogenetics of warfarin. *Annual review of medicine*. 2010;61:63–75.
48. Moyer TP, O'Kane DJ, Baudhuin LM, Wiley CL, Fortini A, Fisher PK, et al. Warfarin sensitivity genotyping: a review of the literature and summary of patient experience. In: *Mayo Clinic Proceedings*. vol. 84. Elsevier; 2009. p. 1079–1094.
49. Desta Z, Soukhova NV, Flockhart DA. Inhibition of cytochrome P450 (CYP450) isoforms by isoniazid: potent inhibition of CYP2C19 and CYP3A. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(2):382–392.
50. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of internal medicine*. 2005;165(10):1095–1106.

51. Ouirke W, Cahill MR, Perera K, Sargent J, Conway J. Warfarin prevalence, indications for use and haemorrhagic events. 2007;.
52. Dural EAÖ. Farmakoloji. Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
53. Gacar MN, Komsuoğlu B, Utkan T. Kalp-damar hastalıkları farmakolojisi. Nobel Tıp Kitabevi; 2005.
54. KIRILMAZ B. YAŞLILARDA KARDİYOYASKÜLER İLAÇLARIN ETKİLEŞİMİ VE YAN ETKİLERİ;.
55. O'Reilly RA, Rytand DA. Resistance to Warfarin Due to Unrecognized Vitamin K Supplementation. *N Engl J Med*. 1980;1980(303):160–161.
56. Suttie J, Mummah-Schendel L, Shah D, Lyle B, Greger J. Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans. *The American journal of clinical nutrition*. 1988;47(3):475–480.
57. Booth SL, Suttie J. Dietary intake and adequacy of vitamin K1. *The Journal of nutrition*. 1998;128(5):785–788.
58. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutrition reviews*. 1999;57(9):288–296.
59. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. *Europace*. 2006;8(9):651–745.
60. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009;373(9658):155–166.
61. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Jama*. 2003;290(8):1049–1056.
62. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *Jama*. 2002;288(19):2441–2448.
63. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(13):969–974.

64. Investigators AF, et al. 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.
65. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2003;349(11):1019–1026.
66. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *Jama.* 2003;290(20):2685–2692.
67. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST Journal.* 2004;126(3_suppl):429S–456S.
68. 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(22):2864–2870.
69. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. 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.* 2010;31(19):2369–429.
70. Körtke H, Körfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *The Annals of thoracic surgery.* 2001;72(1):44–48.
71. Butchart EG, Bodnar E. Thrombosis, embolism and bleeding. ICR Publishers; 1992.
72. Kuntze CE, Eijgelaar A, Ebels T, Van Der Heide JH. Rates of thromboembolism with three different mechanical heart valve prostheses: randomised study. *The Lancet.* 1989;333(8637):514–517.
73. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *New England Journal of Medicine.* 1990;322(7):428–432.

74. Gök H. Klinik Kardiyoloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti.; 2002 p. 619-59. 4-Kaplan NM Management of hypertensive patients with multiple cardiovascular risk factors. *American Journal Of Hypertension*. 2001;14:221-24.
75. Bonow R, Carabello B, de Leon A, Edmunds LH, Fedderly B, Freed M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(5):1486-1582.
76. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE, et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;360(9327):109-113.
77. Organization WH, et al. Cerebrovascular disorders: a clinical and research classification. 1978;.
78. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19(9):1083-1092.
79. Group UPDS. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ: British Medical Journal*. 1998;p. 703-713.
80. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-952.
81. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857-867.
82. Griffin J, Motulsky A, Hirsch J. Diagnosis and treatment of hypercoagulable states. *Hematology*. 1996;p. 106-11.
83. Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, Eikelboom JW, Nieuwlaat R, Yang S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the RE-LY trial. *Circulation*. 2012;p. CIRCULATIONAHA-112.

84. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest Journal*. 2008;133(6_suppl):257S–298S.
85. Crowther MA, Ageno W, Garcia D, Wang L, Witt DM, Clark NP, et al. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2009;150(5):293–300.
86. Denas G, Marzot F, Offelli P, Stendardo A, Cucchini U, Russo R, et al. Effectiveness and safety of a management protocol to correct over-anticoagulation with oral vitamin K: a retrospective study of 1,043 cases. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2009;27(3):340–347.
87. Gunther KE, Conway G, Leibach L, Crowther MA. Low-dose oral vitamin K is safe and effective for outpatient management of patients with an INR > 10. *Thrombosis research*. 2004;113(3):205–209.
88. Rosovsky RP, Crowther MA. What is the evidence for the off-label use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in the acute reversal of warfarin? *ASH Education Program Book*. 2008;2008(1):36–38.
89. Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(7):675–683.
90. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *American journal of hematology*. 2008;83(2):137–143.
91. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy¹. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(9):1633–1652.
92. Tripodi A, Chantarangkul V, Braga M, Poller L, Ten Cate J, Van Den Besselaar A, et al. Results of a multicenter study assessing the status of standardization of a recombinant thromboplastin for the control of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and haemostasis*. 1994;72(2):261–267.
93. Stern R, KARLIS V, Kinney L, Glickman R. Using the international normalized ratio to standardize prothrombin time. *The Journal of the American Dental Association*. 1997;128(8):1121–1122.

94. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(10):2182–2191.
95. Loeliger E. Laboratory control, optimal therapeutic ranges and therapeutic quality control in oral anticoagulation. *Acta haematologica*. 1985;74(3):125–131.
96. Rosendaal F, Cannegieter S, Van der Meer F, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and haemostasis*. 1993;69(3):236–239.
97. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029–2037.
98. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Archives of internal medicine*. 2007;167(3):239–245.
99. Hankey GJ. Anticoagulant therapy for patients with ischaemic stroke. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(6):319–328.
100. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(19):1875–1876.
101. Alay M, Demir C, Atmaca M, Esen R, Dilek İ. Oral antikoagulan tedavi seyrinde kanama komplikasyonu ile gelen hastaların değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*. 2011;18(1):9–14.
102. Tarım A, Yildirim S, Nursal TZ, Noyan T. [Intraabdominal and intramural hemorrhage due to warfarin therapy]. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi= Turkish journal of trauma & emergency surgery: TJTES*. 2003;9(1):50–53.
103. Shesterova L. World health statistics 2010. *Slobozhanskyi herald of science and sport*. 2015;(4 (48)):49–51.

104. Yaşlılar Tİ. Sayı: 16057. *Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni*
Erişim tarihi: 19 Mart 2014 İnternet Adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=2013;16057>.
105. Shepherd AM, Hewick DS, Moreland TA, Stevenson IH. Age as a determinant of sensitivity to warfarin. *British journal of clinical pharmacology*. 1977;4(3):315–320.
106. Garcia DA, Regan S, Crowther M, Hylek EM. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):804–808.
107. Majeed A, Eelde A, Ågren A, Schulman S, Holmström M. Thromboembolic safety and efficacy of prothrombin complex concentrates in the emergency reversal of warfarin coagulopathy. *Thrombosis research*. 2012;129(2):146–151.
108. Beyth RJ, Landefeld CS. Anticoagulants in older patients. *Drugs & aging*. 1995;6(1):45–54.
109. Ebell MH. Predicting the risk of bleeding in patients taking warfarin. *American family physician*. 2010;81(6):780–784.
110. Erdoğan MÖ, Ayhan H, Çolak Ş, Duran L, Yavuz Y, Akdemir HU, et al. Epidemiological features of warfarin overdose and efficacy of prothrombin complex concentrates. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*. 2013;30(4).
111. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *CHEST Journal*. 2006;130(5):1390–1396.
112. Makris M, van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2010;29(2):171–181.
113. Hanover N. Complications of warfarin therapy: causes, costs, and the role of the anticoagulation clinic. *Effective Clinical Practice*. 2000;4:179–184.
114. Anthony CJ, Karim S, Ackroyd-Stolarz S, Fry A, Murphy NG, Christie R, et al. Intensity of anticoagulation with warfarin and risk of adverse events in patients presenting to the emergency department. *Annals of Pharmacotherapy*. 2011;45(7-8):881–887.

115. Emre Erođlu S, Altınok Denizbaşı A, Özpolat Ç, Akođlu H, Ecmel Onur Ö, Akođlu Ünal E. The investigation of the relation between inr levels and risk of complication in patients with a history of warfarin use. 2012;.
116. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *British journal of haematology*. 2005;128(4):513–519.
117. Lindh JD, Holm L, Dahl ML, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2008;25(2):151–159.
118. Landefeld CS, Goldman OL. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *The American journal of medicine*. 1989;87(2):144–152.
119. Rizk DV, Warnock DG. Warfarin-related nephropathy: another newly recognized complication of an old drug. *Kidney international*. 2011;80(2):131–133.
120. Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2004;4(1):43–55.
121. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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 Journal*. 2010;138(5):1093–1100.
122. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest Journal*. 2001;119(1_suppl):108S–121S.
123. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Annals of internal medicine*. 1996;124(11):970–979.
124. McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *Journal of general internal medicine*. 1998;13(5):311–316.

125. González C, Penado S, Llata L, Valero C, Riancho JA. The clinical spectrum of retroperitoneal hematoma in anticoagulated patients. *Medicine*. 2003;82(4):257-262.
-



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 12.05.015

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Warfarin Doz Aşımı Nedeniyle Yatan Hastaların Klinik Özellikleri ve Doz Aşımı İle İlgili Risk Faktörleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mehmet Uzunlulu					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi					
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI						
	DESTEKLEYİCİ						
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)						
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ						
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>				
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>				
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>				
FAZ 4		<input type="checkbox"/>					
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>					
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İN VİTRO TIBBİ TANİ CİHAZLARI İLE YAPILAN PERFORMANS DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARI	<input type="checkbox"/>					
	İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA	<input checked="" type="checkbox"/>					
	Diğer ise belirtiniz						
	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2015/0047	Tarih: 12.05.2015
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Ayşe Serap Karadağ
İmza:

AG

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 12.05.015

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Warfarin Doz Aşımı Nedeniyle Yatan Hastaların Klinik Özellikleri ve Doz Aşımı İle İlgili Risk Faktörleri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ	Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zafer ÇETİNKAYA	Tıbbi Mikrobiyoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fatih YAĞMUR	Adli Tıp Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Aişe Seda ARTIŞ	Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Ayşe Serap Karadağ
İmza:

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

TEZ BAŞLIĞI: WARFARİN DOZ AŞIMI NEDENİYLE YATAN HASTALARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE DOZ AŞIMI İLE İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

YAZAR: Dr. Alihan ORAL

DANIŞMAN: Doç. Dr Mehmet UZUNLULU

VAR YOK

SCI-Exp Kapsamında Yayınlanma Potansiyeli

Patent Alma Potansiyeli

KARAR

YORUMLAR

Tarih

İsim Soyad

İmza

Temizle Gönder **Yazdır**