

**T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**VARFARİN KULLANIMINA BAĞLI KANAMA NEDENİYLE
ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARIN
GERİYE DÖNÜK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Mehmet EKİZ

SAMSUN-2012

**T.C.
ONDOKUZMAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**VARFARİN KULLANIMINA BAĞLI KANAMA NEDENİYLE
ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARIN
GERİYE DÖNÜK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Mehmet EKİZ

TEZ DANIŞMANI

Yard.Doç.Dr.Latif DURAN

SAMSUN-2012

TEŐEKKÜR

Tüm hayatım boyunca yanımda olan aileme, yanımda olduğu her dönem verdiği destek ve fedakarlığından dolayı eőim Özgül'e, tez konusu seşiminde ve hazırlanmasında emeği geçen hocam Yard.Doç.Dr.Latif Duran'a, tez çalıőmalarım sırasında ki desteklerinden ötürü hocam Doç.Dr.Türker Yardan'a ve Doç.Dr.Ahmet Baydın'a asistanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve tecrübeleri ile yetiőmemde emeği geçen Acil Tıp Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Doç.Dr.Ahmet Teyfik Sünter'e ve asistanlık eğitimim boyunca manevi desteğini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma teőekkür ederim.

Dr. Mehmet EKİZ

İÇİNDEKİLER

<u>İÇİNDEKİLER</u>	<u>Sayfa</u>
KISALTMALAR	III
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hemostaz ve Pıhtılaşma	2
2.2. Antikoagölan ilaçlar:	5
2.2.1. Varfarin/ Varfarin Sodyum	6
2.2.1.1.Etki mekanizması:	6
2.2.1.2.Farmakokinetik özellikleri:	9
2.2.1.3.Metabolizma:	10
2.2.1.4. Farmakodinamik özellikleri:	10
2.2.1.5. Endikasyonları:	10
2.2.1.5.1 Atriyal fibrilasyon	13
2.2.1.5.2 İskemik İnme:	15
2.2.1.5.3 Myokart İnfarktüsü	18
2.2.1.5.4 Venöz tromboembolizm	21
2.2.1.5.5 Kalp Kapak Hastalıkları	30
2.2.1.6. Varfarinin Kontrendikasyonları:	32
2.2.1.7. Varfarinin Yan Etkileri:	32
2.2.1.8. Varfarin Etkisini Geri Çevirme	33
2.2.1.8.1.Vitamin K1	36
2.2.1.8.2.Taze Donmuş Plazma ve Protrombin Kompleks konsantresi:	36
2.2.1.8.3.Uzun süreli varfarin tedavisi sırasında cerrahi uygulanacaklarda yaklaşım	37
3. MATERYAL METOD	38
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	49

6. ÖZET SONUÇLAR

55

7. KAYNAKLAR

56

KISALTMALAR

INR	international normalized ratio
SPSS	Statistical Package of Social Sciences for Windows
HT	Hipertansiyon
GİS	Gastrointestinal sistem
TDP	Taze donmuş plazma
ADP	Adenozindifosfat
APTT	Aktive Parsiyel tromboplastin zamanı
İ.V.	İntravenöz
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparinler
AF	Atriyal fibrilasyon
SVH	Serebrovasküler hastalıkların
GİA	Geçici iskemik atak
MI	Myokard infarktüsü
ABD	Amerika birleşik devletleri
PE	Pulmoner tromboembolizm
DVT	Derin ven trombozu
LA	Sol atriyumda
EKG	Elektrokardiyografi
TÖE	Transözefageal ekokardiyografi
VKA	Vitamin K antagonisti
t-PA	Doku plazminojen aktivatörü
NIH	National Institute of Health
EUSI	European Stroke Initiative
STEMI	ST segment elevasyonlu Mİ
NSTEMI	ST-segment elevasyonsuz Mİ
CK	Kreatin kinaz
PKG	Perkutan koroner girişim
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
İİBP	İntraaortik balon pompası
VTE	Venöz tromboembolizm
SH	Standart heparin
SC	Subkutan

KUS	Kompresyon ultrasonografisi
V/Q	Ventilasyon-perfüzyon
CDBT	Çoklu detektörlü bilgisayarlı tomografi
KKH	Kalp Kapak Hastalıkları
AD	Aort darlığı
MY	Mitral yetersizliktir
AY	Aort yetersizliği
MD	Mitral darlık
YKB	Yapısal kapak bozukluğu

TABLO LİSTESİ**Sayfa No**

TABLO 1.	Varfarin etkinliğini arttıran ilaçlar ve tıbbi durumlar	8
TABLO 2.	Varfarin etkinliğini azaltan ilaçlar ve tıbbi durumlar	8
TABLO 3.	Yüksek miktarda K vitamini içeren yiyecekler	9
TABLO 4.	Varfarin endikasyonları, hedeflenen INR değeri ve tedavi süresi	11
TABLO 5.	Non valvüler AF’de inme ve tromboembolizm risk faktörleri ve CHA ₂ DS ₂ -VADc skoru	14
TABLO 6.	Akut iskemik inmede tPA uygulama kriterleri	17
TABLO 7.	Hemodinamik sınıflamaya göre (Killip) 30 günlük mortalite	19
TABLO 8.	Fibrinolitik tedavinin kontrendikasyonları	20
TABLO 9.	Virchow Triadı oluşumuna etkili faktörler	22
TABLO 10.	DVT’de risk skorlama sistemi	24
TABLO 11.	Derin ven trombozu tedavisinde kullanılacak ajanlar	24
TABLO 12.	PE görülebilen belirti ve bulgular	26
TABLO 13.	Wells pulmoner embolizm klinik olasılık skorlaması	26
TABLO 14.	Pulmoner embolizmde tedavi yaklaşımları	28
TABLO 15.	Varfarin tedavisinde kanama riskini artıran nedenler	33
TABLO 16.	Varfarine bağlı kanamaların şiddetine göre sınıflandırılması	34
TABLO 17.	Yüksek INR değeri olan erişkin hastada tedavi rehberi	35
TABLO 18.	Gruplara göre hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı	40
TABLO 19.	Hastaların 65 yaş sınırına göre dağılımı	40
TABLO 20.	Hastaların yaşamsal parametrelerinin gruplara göre dağılımı	41
TABLO 21.	Varfarin kullanma endikasyonlarının gruplara göre dağılımı	41
TABLO 22.	Grupların başvuru yakınması açısından dağılımı	42
TABLO 23.	Yandaş hastalıkların gruplara göre dağılımı	43
TABLO 24.	Hastaların kullandığı diğer ilaçların gruplara göre dağılımı	43
TABLO 25.	Grupların INR, hemoglobin ve hematokrit değerleri	44
TABLO 26.	Kanama şiddetine göre hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayısının dağılımı	45
TABLO 27.	Kanama lokalizasyonlarının gruplara göre dağılımı	46
TABLO 28.	Verilen tedavilerin gruplara göre dağılımı	46
TABLO 29.	Acil serviste kalma sürelerinin kanama lokalizasyonlarına göre dağılımı	47
TABLO 30.	Tedavi sonrasında ki sonuçları ve yatış yapılan servisler	48

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.	Trombosit tıkaçı oluşumu	3
Şekil 2.	Pıhtılaşma kaskadı	4
Şekil 3.	Kumarin, 4-hidroksikumarin, dikumarol ve varfarinin kimyasal yapısı	6
Şekil 4.	Varfarinin etki mekanizması	7

ÖZET

Amaç: Bir çok klinik tarafından sıkça reçete edilen ve oral olarak kullanılabilen tek antikoagülan olan varfarinin en ciddi yan etkisi kanamadır. Bu çalışmada, varfarin kullanan hastalarda meydana gelen kanama komplikasyonu üzerine etkili olan faktörler araştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada, Ocak 2007 ile Aralık 2010 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne kanama yakınmasıyla başvuran ve varfarin kullanan 111 hastanın hastane kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar geliş anında ölçülen "International Normalized Ratio (INR)" değerine göre grup I (INR>3.5) ve grup II (INR≤3.5) olarak ikiye ayrıldı. Hastalar, sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet), başvuru şikayeti, varfarin kullanma nedeni, eşlik eden hastalıklar, kullandığı diğer ilaçlar, varfarin kullanma süresi, ölçülen INR değeri, tam kan sayımı, kanama lokalizasyonu, uygulanan tedavi ve girişimler açısından karşılaştırıldı. Çalışmada istatistiksel olarak non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi. Verilerin değerlendirilmesinde "SPSS (Statistical Package of Social Sciences for Windows) 15" programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 85'i grup I'de, 26'sı ise grup II'de yer almaktaydı. Çalışmaya katılan hastaların 56 (%50,5)'sı kadın, 55 (%49,5)'i erkek idi. Çalışmamızda en sık varfarin kullanım nedeni olarak 52 (%46.8) hastada kalp kapak replasmanı saptandı. En sık başvuru şikayeti her iki grupta toplam 46 (%41,5) hastada kanlı dışkılama olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastaların 79 (%71)'unda en az bir yandaş hastalık mevcuttu. Tüm hastalar içerisinde en sık görülen eşlik eden hastalık %45 (n=50) oranla hipertansiyon (HT) idi. Hastaların 79 (%71.2)'unda varfarin dışında ek ilaç kullanımı mevcuttu. Tüm hastalar içerisinde ölçülebilen en düşük INR değeri 1.16, en yüksek INR değeri 10.2 olarak tespit edildi. Gruplar arasında INR değeri açısından anlamlı istatistiksel fark tespit edildi ($p \leq 0.05$). Çalışmaya alınan hastaların 100'ünde (%90.1) majör kanama, geriye kalan 11 hastada (%9.9) minör kanama olduğu belirlendi. Majör kanamaların grup I'de daha fazla olduğu tespit edildi. Çalışmamıza katılan hastaların 81 (%73)'inde varfarin kullanma süresi 12 aydan uzun olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hastalarda en sık kanama lokalizasyonu olarak 55 (% 49.5) hastada gastrointestinal sistem (GİS) belirlendi. Çalışmaya alınan hastaların 109 (%98)'una acil serviste taze donmuş plazma (TDP), 73 (%65.8)'üne eritrosit replasmanı yapıldığı tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların 81 (%73)'inin acil serviste 24 saatten daha fazla kaldığı saptandı. 111 hastadan 80 (%72)'inin acil servisten taburcu edildiği saptandı.

Sonuç: Çalışmamız, varfarine bağlı kanamalarda predispozan faktörler ve acil serviste takip ve tedavisi ile ilgili veriler ortaya koymaktadır. Varfarine bağlı kanamalarda INR değeri önemli bir faktör olmakla birlikte tek başına kanamadan sorumlu olmayıp ek faktörler de kanamadan sorumlu olabilmektedir.

ABSTRACT

Objective: The most serious side effect of warfarin which is unique anticoagulant available orally and commonly prescribed by many clinics is bleeding. In this study, factors that were influenced on bleeding complications occurred in patients who were taking warfarin, were investigated.

Material and Method: In this study, 111 patients who were admitted to emergency department of Ondokuz Mayıs University Hospital between January 2007 and December 2010 with bleeding compliant and taking warfarin were analyzed retrospectively. Patients were divided in two groups as group I (INR > 3.5) and group II (INR ≤ 3.5) according to the value of International Normalized Ratio (INR) at initial admission. Patients were compared with using demographic characteristics (age, gender), presenting symptoms, reason for using warfarin, concomitant diseases, other drugs used, duration of warfarin using, the INR values measured, complete blood count, bleeding localization, treatment and interventions. The program “SPSS (Statistical Package of Social Sciences for Windows) 15” were used for evaluation of the data.

Result: 85 of 111 patients were in group I and group II included 26 patients. 56 (50.5 %) patients were female and 55 (49.5 %) patients were male. In our study, heart valve replacement was detected as the most common reason of warfarin using in 52 (46.8%) patients. Bloody stool was detected as the most common presenting compliant in 46 (41.5%) patients for both groups. In 79 (71%) patients in our study, there was at least one comorbid disease. Hypertension (45%) was the most common comorbid disease of our patients. In 79 (71.2%) patients there were other drugs in addition of warfarin using. The lowest INR values measured 1.16 and the highest INR values were measured 10.2 in all patients. It was determined that 100 of 111 (90.1%) patients had got major bleeding and the other 11 patients (9.9%) had got minor bleeding. Major bleeding was found to be greater in group I. Duration of warfarin using was found to be longer than 12 months in 81 patients (73%). The gastrointestinal (GI) system was determined as the most common localization of bleeding in 55 patients (49.5%). Fresh frozen plasma (FFP) was performed to 109 patients and erythrocyte suspension performed to 73 (65.8%) patients in emergency department. 81 patients (73%) stayed in emergency department more than 24 hours. 80 (72%) patients were discharged from the emergency department.

Conclusion: Our study revealed data about predisposing factors of hemorrhages associated with warfarin use and follow-up and treatment in the emergency department. Although INR value is an important factor for bleeding due to warfarin, the INR value is not single-handedly responsible for bleeding, additional factors may be responsible for bleeding.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Varfarin uzun yıllardır venöz ve arteryel tromboembolik bozuklukların tedavisi ve önlenmesinde kullanılmaktadır. Trombotik olayların önlenmesi ve tedavisi çok önemlidir. Antikoagülan tedavinin akılcı yöntemlerle yapılması yaşamsal derecede önemlidir. Günümüzde uzun süreli veya yaşam boyu oral antikoagülasyonda kullanılan tek ajan mevcuttur.

1920'lerde özel bir yonca çeşidini "tatlı yonca" yiyen sığırlarda kanama olması üzerine Campbell ve Link (1) tarafından bishidroksikumarin (dikumarol) izole edilerek sentetik türevi olan warfarin kullanıma girmiştir.

Pıhtılaşma faktörlerinden, Faktör II, VII, IX, X ve doğal antikoagülan proteinler olan protein C ve protein S'nin karaciğerde sentez sonrasında işlevsel olabilmesi için K vitaminine gereksinim duyar. Karaciğerde sentezlendikten sonra amino terminal ucundaki glutamik asit rezidülerinin gama karboksilasyonuna ihtiyaç vardır. Gama karboksilasyon için, indirgenmiş K vitamini bir koenzim olarak rol oynar. İndirgenmiş K vitaminin oluşumunu sağlayan enzimler ise, vitamin epoksit redüktaz ve vitamin K redüktaz'dır. Varfarin bu enzimleri inhibe ederek indirgenmiş vitamin K oluşumunu azaltır. Karaciğerde sentezlen bu faktörler indirgenmiş K vitamini olmayınca aktive faktörler şeklini alamayacaklardır (2).

Laboratuar izleminde kullanılan protrombin zamanı testi FII, FVII ve FX aktivitesinde azalma durumunda duyarlı ancak FIX aktivitesinde azalma durumunda duyarlı değildir. Farklı tromboplastinlerin ve farklı laboratuvarların etkilerini standardize etmek için INR kullanılmaktadır

Çalışmamızın amacı; varfarin kullanımına bağlı kanamalarda demografik (yaş, cinsiyet, başvuru şikâyeti, yandaş hastalık, kullanılan diğer ilaçlar) ve predispoze faktörlerin ortaya konması.

2.GENEL BİLGİLER

Kan, plazma içerisinde şekilli elemanlar ihtiva eden ve normal şartlarda damar içerisinde kaldığı sürece sıvı halini koruyan karmaşık bir yapı göstermektedir. Damar dışına çıktığında ise koagülasyon faktörleri, trombositler ve damar duvarının ortak çalışmalarıyla pıhtı adını verdiğimiz katı bir hal alarak kanamayı engelleyebilen çok önemli bir özelliğe sahiptir. Patolojik durumlarda damar içerisinde oluşan pıhtıya “trombüs” adı verilirken (2), damarda ki kan akımını yerel olarak engelleyen, ya da yerinden ayrılıp daha ileride emboli yaparak kan akımını durduran bir trombüs oluşumuyla (tromboembolizm) ortaya çıkan hastalıklara da, “trombotik bozukluklar” adı verilir (3).

Kanama, damar bütünlüğünün bozulması sonucu kanın damar dışına (vücudun içine veya dışına doğru) doğru akmasıdır. Kanamanın ciddiyeti aşağıdaki durumlara bağlıdır:

- Kanamanın hızına,
- Vücutta kanın aktığı bölgeye,
- Kanama miktarına,
- Kişinin fiziksel durumu ve yaşına.

2.1. Hemostaz ve Pıhtılaşma

Damar bütünlüğünü bozan bir zedelenmeden sonra organizmanın kan akımını sürdürebilmesi hayati öneme sahiptir. Kanın zedelenme durumunda pıhtılaşabilmesi ve daha sonrada pıhtını ortadan kaldırılarak tekrar kan akımının sürdürülmesi ve zedelenmiş dokunun tamiri sürecine hemostaz denir (4). Damar hasarını takiben;

a- Şiddetli damar daralması,

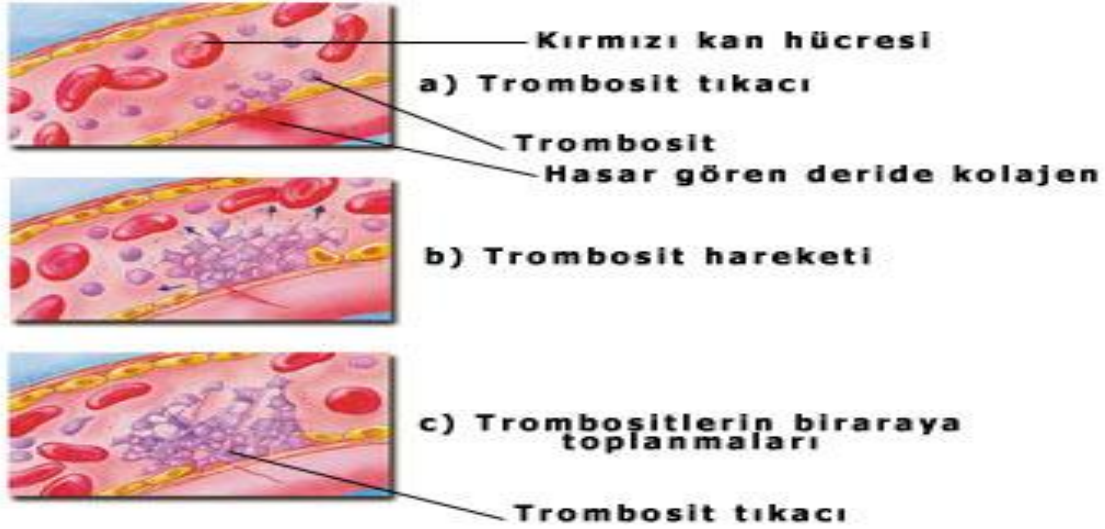
b- Trombosit tıkaçı oluşması,

c- Kanın pıhtılaşması,

d-Hasarlı bölgede fibröz dokunun gelişmesi ve yarayı onarması yoluyla hemostaz gerçekleşmektedir (3).

Damar yaralandıktan sonra daralma meydana gelir. Bu daralma sinirsel refleksler, zedelenen dokudan ve trombositlerden salınan tromboksan A₂ gibi etkenler vasıtasıyla gerçekleşir (5).

Trombositler hasarlı damar yüzeyiyle temas ettiklerinde şişerek düzensiz bir biçim almaya başlarlar. Trombositlerden salgılanan adenzindifosfat (ADP) ve tromboksan A_2 trombositleri aktive ederek trombosit tıkaçı oluşmasını sağlar (5). (Şekil 1)



Şekil 1. Trombosit tıkaçı oluşumu

Hemostazı sağlayan üçüncü mekanizma kanın pıhtılaşmasıdır. Eğer damar hasarı ciddiye pıhtılaşma 15-20 saniye içinde, hafifse 1-2 dakika içinde başlar. 20 dakika ile bir saat arasında pıhtının büzüşmesiyle damarın açıklığı daha iyi kapanmış olur. Pıhtı oluşumundan sonra fibroblastlar bölgeyi çevreler ve pıhtı boyunca bağ dokusu oluşumu başlar (5).

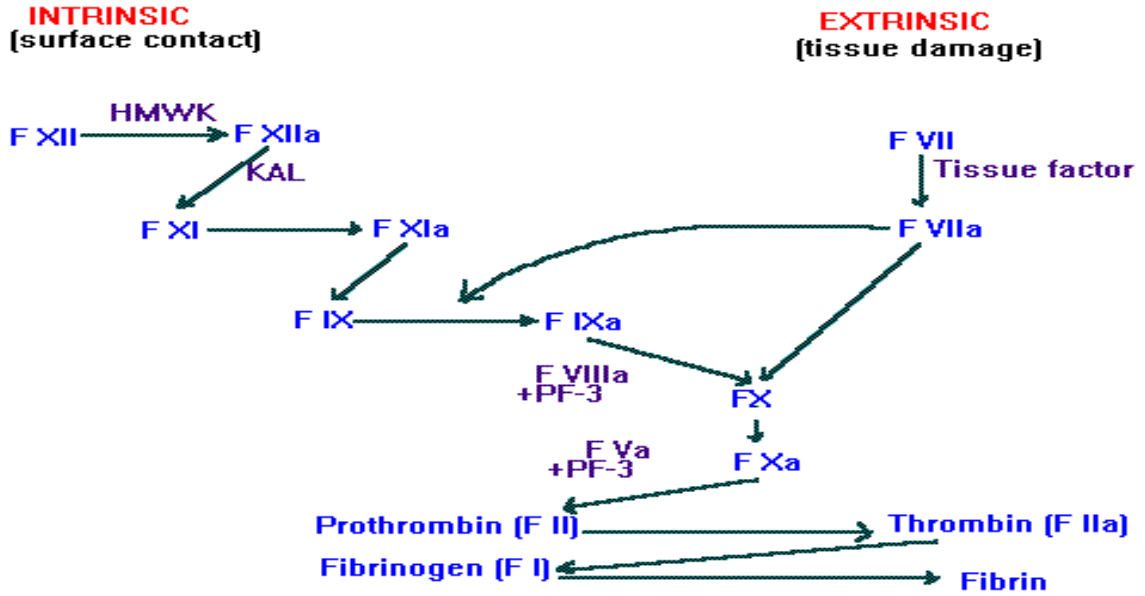
Kan damarındaki zedelenmeye yanıt olarak "protrombin aktivatörü" olarak adlandırılan kompleks oluşur. Bu aktivatör yardımı ile "protrombinin trombine dönüşümü" gerçekleşir. Protrombin karaciğer tarafından üretilmektedir. Karaciğerde protrombin sentezi için K vitaminine ihtiyaç vardır. Trombin, fibrinojeni fibrin iplikler haline dönüştürür. Fibrin ise içinde kan hücreleri, trombositler ve plazmanın bulunduğu bir ağda kanın pıhtılaşmasını sağlar.

Trombin fibrin molekülünü yapısındaki dört peptidi ayırarak fibrin monomerine dönüştüren bir enzimdir. Fibrin monomeri diğer fibrin monomerleri ile birleşir ve polimerize olarak uzun fibril ipliklerini oluşturur. Bu iplikler de pıhtı ağını oluşturur. Plazmada bulunan fibrin sabitleştirici faktör, oluşan fibrin ağını sağlamlaştırır. Fibrin sabitleştirici faktör pıhtıya takılan trombositlerden de salınır.

Pıhtılaşma protrombin aktivatörünün oluşumuyla başlar. Protrombin iki yolla oluşur:

- 1- Ekstresek Yol (damar duvarı ya da çevre dokulardaki bir yaralanmayla aktive olur,
- 2- İntrensek Yol (kanın içinde başlar) (Şekil 2)

Şekil2. Pıhtılaşma kaskadı



Her iki yolda da bir dizi beta globulin plazma proteini yer alır. Bu faktörler proteolitik enzimlerdir ve pıhtılaşma sürecinde zincirleme gelişen reaksiyonları tetiklerler.

Ekstresek yol üç aşamada gerçekleşir:

- 1- Bütünlüğü bozulan dokudan doku tromboplastini serbestleştir,
- 2- Doku tromboplastini kompleksi faktör VII ile birleşir, doku fosfolipidleri ve kalsiyumun da varlığında faktör X aktif hale gelir.
- 3- Aktif faktör X, serbest haldeki doku fosfolipidleri ve faktör V ile birlikte protrombin aktivatörü denilen kompleksi oluşturur ve bu aktivatör birkaç saniye içinde protrombini trombine dönüştürür. Pıhtılaşma süreci tanımlandığı biçimde ilerler (3).

İntrensek yol farklı basamaklarda gerçekleşmektedir:

- 1- Travma sonucu faktör XII aktifleşir. Trombosit faktör III diye adlandırılan ve bir lipoprotein içeren trombosit fosfolipidleri oluşur. Bunlar daha sonraki aşamalarda rol alırlar.
- 2- Aktif haldeki faktör XII, faktör XI' i aktifleştirir. Bu işlem kininojen varlığında meydana gelir.
- 3- Aktif haldeki faktör XI, faktör IX' u enzimatik olarak aktifleştirir.

4- Aktif haldeki faktör IX, faktör VIII, trombosit fosfolipidleri ve faktör III ile birlikte faktör X' u etkinleştirir. Faktör VIII yetmezliği (hemofili) veya trombosit kaynaklı faktörlerin azlığı (trombositopeni) bu adımın oluşumunu bozmaktadır.

5- İntrensek yoldaki bu son adım ekstrinsek yoldaki ile aynıdır. Aktif haldeki faktör X, faktör V ve trombosit ya da doku fosfolipidleriyle bir kompleks halinde protrombin aktivatörünü oluşturur. Bunun yardımıyla protrombin trombine dönüşmekte ve trombin yardımıyla da fibrinojen fibrine dönüşerek pıhtılaşmanın son basamağı gerçekleşmektedir (5).

İntrensek yoldaki ilk iki adım dışında kalsiyum iyonları tüm basamaklar için gereklidir. Kalsiyum yokluğunda pıhtılaşma gerçekleşmez. Vücutta kan kalsiyum düzeyinin pıhtılaşmaya engel olacak seviyenin altına düşmesiyle çok nadir karşılaşılır.

2.2. Antikoagülan ilaçlar:

Antikoagülan ilaçlar; pıhtılaşma faktörlerinin sentezini bozarak veya etkinliğini azaltarak pıhtılaşmayı engellerler. Antikoagülanlar, etki mekanizmalarına göre parenteral (heparin ve analogları) ve oral (varfarin sodyum ve indanedion türevleri) olarak gruplandırılabilir (2,6).

Parenteral antikoagülanlar:

Heparin; molekül ağırlığı, antikoagülan aktivite ve farmakokinetik özellikleri ile heterojen bir yapı gösterir. Heparin; trombin sentezini azaltarak etkisini gösterir. Heparin tedavisinin izlenmesi başlıca aktive parsiyel tromboblastin zamanı (aPTT) daha yüksek dozlar gerektiğinde aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) ile yada heparin düzeyinin protamin sülfat titrasyon testi yada anti-faktör Xa testi ile yapılır. Tedavi edici aPTT heparin düzeyi aPTT ile ölçüldüğünde normal aPTT üst değerinin 1.5 katı olmalıdır. Sadece parenteral yoldan uygulanır. İntravenöz (IV), IV infüzyon ya da SC enjeksiyon şeklinde verilebilir. IV kullanımda etkisi hemen, SC kullanımda ise hastalar arası farklılıklar olmakla birlikte aktivitesi 20-60 dakikada başlar (6).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH); ortalama molekül ağırlığı 5000 Dalton olup anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilir. Faktör Xa'yı inaktive ederek etki gösterirler. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulamadan sonra 3-6 saat olup dozdan bağımsızdır (7).

Oral antikoagülanlar:

Bu grup içerisinde yer alan ilaçlar ya1,3 indanedione yada 4 hidroksi-kumarin türevidir. Antikoagülan etkilerini karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörlerinin (faktör II, VII,

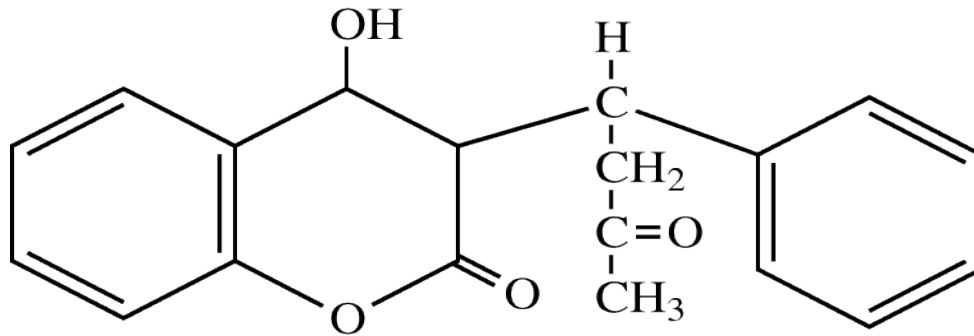
IX, X) sentezini bozarak gösterirler. Etkileri oral oral alımdan 24 saat sonra ortaya çıktığı için acil yanıt beklendiğinde tercih edilmezler. Parenteral antikoagülanlara olan üstünlükleri oral yoldan alınabilmeleri ve ucuz olmalarıdır (2,7).

2.2.1. Varfarin/ Varfarin Sodyum

Varfarin uzun yıllardır venöz ve arteryel tromboembolik bozuklukların tedavisi ve önlenmesinde kullanılmaktadır.

Varfarinin keşfi oldukça ilginçtir. 1920'lerde sığırlarda kanamalı hastalığı olarak bilinen büyük çiftliklerde nemli ortamda saklanmış tatlı yeşil yonca yapraklarını yiyen sığırlarda durdurulamayan kanamalar görülmüştür. 1941'e kadar pek çok araştırma yapılmış, Campbell ve Link (1) yaptıkları araştırmada 142 molekül içinde bisdikumarolün etken olduğunu saptamışlar. Wisconsin Argiculture Research Foundation'da bulunduğu ve coumarin türevi olduğu için bu moleküle "warfarin" adı verilmiştir. Varfarin 1941 ile 1950 yılları arası fare zehiri olarak kullanılmış ve 1951 yılında klinik kullanımda oral antikoagülan olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Kimyasal formülü $C_{19}H_{15}NaO_4$ dir, kimyasal yapısı şekil 3'de gösterilmiştir (8).

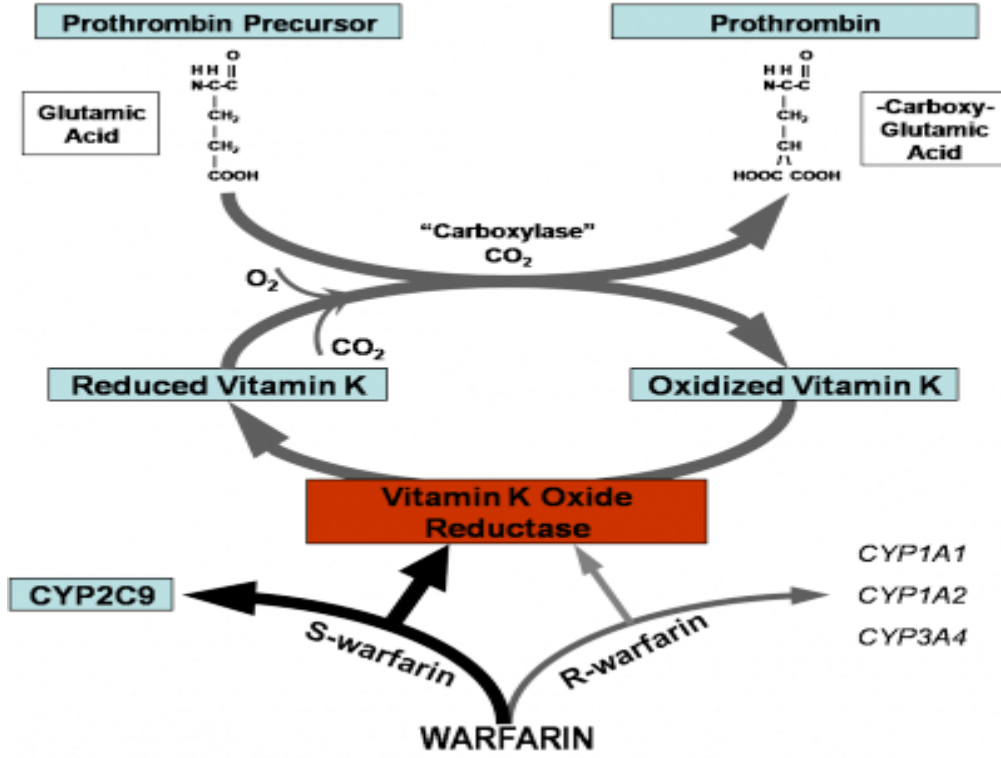


Şekil 3. Kumarin, 4-hidroksikumarin, dikumarol ve varfarinin kimyasal yapısı.

2.2.1.1.Etki mekanizması:

Pıhtılaşma faktörlerinden, Faktör II, VII, IX, X ve doğal antikoagülan proteinler olan protein C ve protein S'nin karaciğerde sentez sonrasında işlevsel olabilmesi için K vitaminine gereksinim duyar. Karaciğerde sentezlendikten sonra amino terminal ucundaki glutamik asit rezidülerinin gama karboksilasyonuna ihtiyaç vardır. Gama karboksilasyon için, indirgenmiş K vitamini bir koenzim olarak rol oynar. İndirgenmiş K vitaminin oluşumunu sağlayan enzimler ise, vitamin epoksit redüktaz ve vitamin K redüktaz'dır. Varfarin bu enzimleri inhibe ederek indirgenmiş vitamin K oluşumunu azaltır. Karaciğerde sentezlen bu faktörler

indirgenmiş K vitamini olmayınca aktive faktörler şeklini alamayacaklardır (2). Bu sentezi önleme derecesi uygulanan doza bağlıdır. II, VII, IX, X faktörlerin sentez edilen miktarlarında da terapötik dozlarda %30- 50 oranında azalma yaparlar (6,9).



Şekil 4. Warfarin etki mekanizması

Laboratuvar izleminde kullanılan protrombin zamanı testi FII, FVII ve FX aktivitesinde azalma durumunda duyarlı ancak FIX aktivitesinde azalma durumunda duyarlı değildir. Farklı tromboplastinlerin ve farklı laboratuvarların etkilerini standardize etmek için (INR) kullanılmaktadır. Kişiler arasında tedavi dozuna ait duyarlılık farkı warfarini inaktive eden karaciğerdeki stokrom P-450 enzimindeki polimorfizme bağlıdır. (6,7)

İlacın dozu hastanın vitamin K'yı diyetle alımı ve depolaması, karaciğer fonksiyonu, eşlik eden tıbbi hastalık ve ilaç uygulamalarıyla etkilenir. Warfarin etkinliğini arttıran ilaçlar ve tıbbi durumlar Tablo 1 ve warfarin etkinliğini azaltan ilaçlar ve tıbbi durumlar Tablo 2'de belirtilmiştir. Standart dozları 2-3 gün 5-10 mg/gün, ardından PTZ ile ayarlanmış günlük miktar şeklindedir (10).

Tablo 1. Varfarin etkinliğini arttıran ilaçlar ve tıbbi durumlar

Etkinliği arttıran ilaçlar		Tıbbi durumlar
• Asetaminofen	• Metronidazol	• Karaciğer hastalıkları
• Antibiyotikler (kinolonlar, sulfanilüreler, tetrasiklin, trimetoprim- sulfametoksazol)	• Propranolol • Salisilatlar • Tamoksifen • Mikonazol • Omeprazol	• Safra kesesi hastalıkları • Malabsorpsiyon • Ateş • KKY • Malnutrisyon
• Simetidin	• Fenitoin	• Hipertroidi
• Kloralhidrat	• Troit ilaçları	• Vitamin K eksklığı
• Anabolik steroidler	• İndometazin	• kanser
• Disülfiram		
• Lovastatin		
• İnfluenza aşısı		

Tablo 2. Varfarin etkinliğini azaltan ilaçlar ve tıbbi durumlar

Etkinliği azaltan ilaçlar		Tıbbi durumlar
• Barbitüratlar	• Rifampisin	• Diyetle aşırı Vitamin K alımı
• Karbamazepin	• Sükralfat	• Hipotroidizm
• Adrenal steroidler	• Griseofulvin	• Nefrotik sendrom
• Kolestramin	• Trazodon	• Doğuştan varfarin direnci
• klordiazepoksit	• Nafsilin	

Uzun süreli oral antikoagülan tedavi alan hastalarda, varfarinin metabolizması ve etki mekanizması nedeniyle diyetle alınan K vitamini önemlidir. Alınan gıda içeriğindeki vitamin K oranına bağlı olarak INR seviyelerinde dalgalanmalar ortaya çıkabilmektedir. Daha da önemlisi, bu hastalarda hayatı tehdit edici kanama veya trombozlar görülebilmektedir (10).

Her ne kadar diyetle alınması gereken K vitamini miktarı konusunda yeterli bilgi olmasa da, varfarin tedavisi alan hastalarda 65-80 µg/gün dozunda filakinon alımı önerilmektedir (10). Yüksek dozda K vitamini içeren yiyecekler tablo 4'de sıralanmıştır.

Tablo 3. Yüksek miktarda K vitamini içeren yiyecekler

Yüksek miktarda K vitamini içeren yiyecekler

- Kıvırcık lahana -Yumurtanın sarısı
 - Brüksel lahana -Kuşkonmaz
 - Yeşil soğan(çiğ) -Karnabahar
 - Brokoli -Maydanoz, nane
 - Marul -Nohut
 - Ispanak -Şalgam Yaprağı
 - Madımak -Mayonez
 - Bezelye -Hindiba
 - Sığır Karaciğeri -Turp, karalahana ve hardal yaprağı
 - Kanola yağı, soya yağı -Kaju fıstık
 - Soya fasulyesi, Pazı -Kivi, Yaban mersini
-

Koyu yeşil yapraklı bitkiler, örneğin; ıspanak, lahana, brokoli ve roka diyetle alınan K vitamininin temel kaynaklarıdır.

Genel olarak süt ve süt ürünleri ile hayvansal gıdaların filakinon içerikleri azdır. Oral antikoagülan kullanan hastalarda diyetle alınan K vitamini oranındaki değişimler INR değerindeki dalgalanmanın önemli nedenlerinden biri olarak göstermiştir (10).

2.2.1.2.Farmakokinetik özellikleri:

Varfarinin R ve S olmak üzere aktif iki izomeri vardır. S-izomer, R-izomer'den 5 kat daha potenttir.

Emilim: Oral yoldan alındıktan sonra mide-barsak kanalından çabuk ve tama yakın oranda absorbe olur. 1-9 saatte maksimal konsantrasyonlarına ulaşır.

Dağılım: Varfarin, yüksek oranlarda (%97-99) plazma proteinlerine (özellikle albümin) bağlanır. Yarılanma ömrü ortalama 36-72 saattir, etkisi geç başladığı (doza bağlı olarak 2-7 gün) için acil yanıt beklendiğinde tercih edilmezler ve antikoagülan etkisi tedavi kesildikten 4-5 gün sonraya kadar tam olarak ortadan kalkmaz.

Antikoagülan etki 24 saat içinde faktör VII inhibisyonu ile başlar, pik etkisi 72-96 saat içerisinde gerçekleşen Faktör II inhibisyonu ile olur. Pıhtılaşmayı önleyici etkinin başlaması için en az 48 saat gereklidir. Bu durumda heparin ile antikoagülasyona hemen başlanmalıdır (11).

Pıhtılaşma faktörlerinin yarı ömrü:

Faktör II: 60 saat

Faktör VII: 6 saat

Faktör IX: 24 saat

Faktör X: 40 saat (11).

2.2.1.3. Metabolizma: Varfarin büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Primer olarak S-izomeri sitokrom P450 (CYP) 2C9, R-izomeri ise CYP 1A2 tarafından metabolize edilir (11). Son bulgular CYP2C9 ve vitamin K epoksit redüktaz kompleks subünit 1 (VKORC1) gen polimorfizmlerinin varfarinin farmakokinetik ve farmakodinamiğinde önemli etkisi olduğunu göstermiştir. CYP2C9 ve VKORC1 belirgin genetik polimorfizm gösterir (12). Ayrıca bazı kimselerde genetik kaynaklı ilaç rezistansı durumu bulunmuştur. Dolayısıyla oral antikoagülanlarla tedavi sırasında doz, hastada elde edilen yanıtı göre bireyselleştirilmelidir.

Atılım: Varfarin vücutta tama yakın metabolize edilir, metabolitleri ise idrar ve safra ile atılır (13).

2.2.1.4. Farmakodinamik özellikleri:

Varfarin, 4 hidroksi-kumarin yapısında, oral yoldan etkili, protrombinopenik bir antikoagülandır. Antikoagülan ilaçların trombus üzerine doğrudan etkileri yoktur. Trombus oluşuktan sonra, antikoagülan tedavisi pıhtılaşmanın yayılmasını önlemek için yapılır ve böylelikle sekonder bir trombo-embolik komplikasyon önlenmiş olur (14).

2.2.1.5. Endikasyonları: Varfarin başlıca;

- a) Atriyal fibrilasyonlu (AF) hastalarda tekrarlayan embolizmi önlemede
- b) Serebrovasküler hastalıkların (SVH) [inme, geçici iskemik atak(GİA)] tedavisinde ve önlenmesinde
- c) Myokart infarktüsü (MI) yüksek riskli hastalarda
- d) Venöz tromboembolinin [pulmoner emboli (PE), derin ven trombozu (DVT)] tedavisinde ve önlenmesinde
- e) Kalp kapak hastalığı olanlarda embolizmi önlemede kullanılan bir oral antikoagülandır (15,16).

Varfarin tedavisinde hedeflenen INR düzeyi ve tedavi süresi değişkenlik gösterir (17).

(Tablo 4)

Tablo 4. Varfarin endikasyonları, hedeflenen INR değeri ve tedavi süresi

Endikasyon	Hedef INR	Tedavi ve süresi
Atriyal fibrilasyon(AF)/atriyal flutter		
Yaş<75 risk faktörü yok	yok	Günlük 81-325 mg Aspirin
1 risk faktörü	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu
2 veya daha fazla risk faktörü (risk faktörleri: yaş>75, diyabet, HT,LV disfonksiyonu, KKY)	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu
İnme öyküsü/GİA/sistemik embolizm	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu
Açık kalp ameliyatı sonrası	2.5 (2.0-3.0)	4 hafta
Kardiyoversiyon öncesi (AF/aflat)	2.5 (2.0-3.0)	3 hafta
Kardiyoversiyon sonrasında (NSR'de)	2.5 (2.0-3.0)	4 hafta
İskemik inme		
Non kardiyembolik inme ve GİA	Yok	Antiplatelet tedavi
AF ve kardiyomiyopatinin sebep olduğu inme veya GİA	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu
Varfarin kontrendike ise	yok	Günlük 81-325 mg Aspirin
Myokard infarktüsü (MI)		
MI sonrası	2.5 (2.0-3.0)	En fazla 4 yıl (aspirinle beraber) veya INR 3-4 olacak şekilde tek başına
Yüksek riskli hastalarda MI sonrası (yüksek riskler: anterior MI, tromboemblik olay, intrakardiyak trombüs, kalp yetmezliği)	2.5 (2.0-3.0)	En az 3 ay boyunca 81 mg/gün aspirinle beraber
Tromboembolizm (DVT/PE)		
Tedavi/profilaksi veya nüks		
Geçici risk faktörleri	2.5 (2.0-3.0)	3 ay
İlk atak		
Proksimal DVT veya PE	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu
Distal DVT	2.5 (2.0-3.0)	3 ay
İkinci atak	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu
Maligniteyle beraber	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu
Kronik tromboembolik pulmoner HT	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu
Serebral venöz sinüs trombozu	2.5 (2.0-3.0)	12 ay
Spontan süperfisiyal ven trombozu	2.5 (2.0-3.0)	4 hafta

Kapak hastalıkları

Mitral kapak prolaksusu

GİA veya iskemik inme ile birlikte	Yok	Günlük 81 mg aspirin
Aspirine tedavisine rağmen tekrarlayan GİA	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu
Mitral kalsifikasyon AF ile beraber	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu
Romatizmal kalp kapak hastalığı		
AF, sol atriyumda (LA) trombüs, LA>55 mm	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu
Antikoagülasyona rağmen tromboembolik olay	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu

Kapak replasmanı-biyoprotez

Aort	Yok	Günlük 81 mg aspirin
Mitral	2.5 (2.0-3.0)	3 ay 81 mg aspirinle beraber
LA'de trombüsle birlikte	2.5 (2.0-3.0)	İyileşinceye kadar
Sistemik emboli ile birlikte	2.5 (2.0-3.0)	En az 3 ay
Tromboemboli için ek risk faktörleriyle beraber (AF, hiperkoagülabilité, düşük EF)	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu (+günlük 81 mg Aspirin)

Kapak replasmanı- mekanik

Aort

Prostetik kapak trombozundan sonra	3.5 (3.0-4.0)	Ömür boyu + 81 mg/gün Aspirin
NSR ve normal genişlikte LA bileaflet	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu
NSR ve normal boyutta LA'lu eğimli Medtronic disk	2.5 (2.0-3.0)	Ömür boyu

Mitral

Bileaflet veya eğimli disk		
Prostatik kapak trombüsünü takiben	2.5 (2.0-3.0) 4.0 (3.5-4.5)	Ömür boyu Ömür boyu + 81 mg/gün Aspirin
Kafesli disk veya top		Aspirin
Tromboembolizm için ek risk faktörleriyle birlikte [AF, genişlemiş LA, hiperkoagülabilité, düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF)]	3.0 (2.5-3.5)	Ömür boyu + 81 mg/gün Aspirin

2.2.1.5.1 Atriyal fibrilasyon (AF)

AF, koordinasyonsuz atriyal aktivasyon ve buna bağlı mekanik işlev bozukluğu ile ayırt edilen supraventriküler disritmidir (18).

Elektrokardiyografi (EKG)'de tutarlı P dalgaları, amplitüd, biçim ve zamanlama açısından değişken hızlı osilasyonlar yada fibrilatör dalgalarla yer değiştirir ve ventrikül hızı düzensizleşir ve iletim bozulmamışsa hızlanır (18).

AF genel popülasyonun %1-2'sinde görülen, en yaygın rastlanan kardiyak disritmidir. AF prevelansı 40-50 yaşlarda <%0.5 iken 80 yaşında %5-15 olacak şekilde, yaşla birlikte artmaktadır (19,20).

Ölüm oranları diğer bilinen mortalite öngördürücülerinden bağımsız olarak AF ile iki katına çıkmaktadır. Yalnızca antitrombotik tedavini AF ile ilgili ölümleri azalttığı gösterilmiştir (21).

AF hastalarının tedavisi AF ile ilgili ağır komplikasyonların önlenmesini ve semptomların azaltılmasını amaçlamalıdır. AF süresi 48 saatin altında olan çoğu hastada inme riski olmaksızın DMAH ile kardiyoversiyon uygulanabilir. Eğer AF süresi >48 saat ise veya süreye dair şüpheler varsa kardiyoversiyon öncesinde intrakardiyak trombusun dışlanması için transözefageal ekokardiyografi (TÖE) yapılmalıdır. Bu hastalarda TÖE sonucuna göre tedavi düzenlenmelidir (22).

AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi antitrombotik tedaviye, ventrikül hızının kontrolüne ve eşlik eden kardiyak hastalıkların yeterli tedavisine dayanmaktadır. AF'si olan hastanın klinik tedavisi aşağıda belirtilen beş amacı içermelidir.

- a) Tromboembolizmin önlenmesi
- b) Semptomların ortadan kaldırılması
- c) Eş zamanlı kardiyovasküler hastalığın tedavisi
- d) Hız kontrolü
- e) Ritim bozukluğunun düzeltilmesi

Klinik çalışmaların varfarin verilmeyen kolları AF'de artmış inme riski ile ilgili olabilecek klinik ve ekokardiyografik risk faktörlerini tanımlamıştır (23). AF'de inme risk faktörlerini kanıta dayalı olarak araştıran iki yeni sistematik derleme geçmişte inme/geçici iskemik atak (GİA) / tromboembolizm varlığı, yaş, hipertansiyon, diyabet ve yapısal kalp hastalığının önemli risk faktörleri olduğu sonucuna varmıştır.

Antitrombotik tedavi için öneriler yüksek, orta, düşük risk kategorilerine yapılan yapay bir sınıflamadan ziyade, inme ve tromboembolizm için risk faktörlerini varlığına (veya

yokluğuna) dayanmalıdır. Bu amaçla kullanılan CHA₂DS₂-VADc skoru (tablo 5) puana dayalı bir skorlama sistemi olarak ifade edilebilir (24).

Tablo 5. Non valvüler AF’de inme ve tromboembolizm risk faktörleri ve CHA₂DS₂-VADc skoru

a) Non valvüler AF’de inme ve tromboembolizm risk faktörleri

Majör risk faktörleri	Klinik açıdan önemli majör olmayan risk faktörleri
İnme, GİA, veya sistemik embolizm öyküsü Yaş>75	Kalp yetmezliği veya orta ile ağır derecede LV sistolik disfonksiyonu (örn: LV EF<%40) Hipertansiyon-diyabetes mellitus Kadın cinsiyet- 65-74 arası yaş Damar hastalığı ^a

b) CHA₂DS₂-VADc kısaltması ile, puanlama esaslı skorlama sistemi olarak ifade edilen risk faktörü-temelli yaklaşım

Majör risk faktörleri	Skor
Konjestif kalp yetmezliği/LV disfonksiyonu	1
Hipertansiyon	1
Yaş	2
Diyabetes mellitus	1
İnme/GİA/tromboembolizm	2
Damar hastalığı *	1
Yaş 65-74	1
Kadın cinsiyet	1
Maksimum skor	9

c) CHA₂DS₂-VADc skoruna göre ayarlanmış inme oranı

CHA ₂ DS ₂ -VADc	Hastalar (n:7329)	Ayarlanmış inme oranı (%yıl)
0	1	%0
1	422	%1.3
2	1230	%2.2
3	1730	%3.2
4	1718	%4.0
5	1159	%6.7
6	679	%9.8
7	294	%9.6
8	82	%6.7
9	14	%15.2

*Geçmişte yaşanan myokart infarktüsü, periferik arter hastalığı, aort plağı.

Vitamin K antagonisti (VKA) tedavisi, özellikle hastanın değerlerinin ve tercihlerinin değerlendirilmesi ve risk-yarar oranının dikkatli bir değerlendirilmesi ile, hiçbir kontrendikasyon olmadığı varsayılarak 1 veya daha fazla riski faktörü bulunan AF'li hastalar için düşünülmelidir. Hiçbir risk faktörü taşımayan hastalar ise günlük 81-325 mg Aspirin ile tedavi edilmelidir (25).

2.2.1.5.2 İskemik İnme:

Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre inme 'hızla gelişen serebral işlevlerin fokal, kimi zaman global kaybına bağlı klinik semptom ve/veya bulgulardır, semptomlar 24 saatten uzun sürer yada ölüm gelişir, vasküler orijin dışında açık bir neden saptanmaz' şeklinde tanımlanmıştır (26).

İnme önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. İnme gelişmiş ülkelerde ölüme neden olan hastalıklar arasında üçüncü sırada yer almaktadır (27). Batı toplumlarındaki epidemiyolojik veriler yıllık inme insidansının% 0.2 olduğunu göstermektedir. Bunların üçte biri ertesi yıl ölmekte, üçte biri özürle kalmakta, üçte biri kısmen iyileşmektedir. Toplam olarak her yıl 666/milyon kişi inmeden dolayı ölmektedir (28). Ayrıca yaşayan 1300/milyon kişi de inmeden dolayı değişik derecelerde sakat kalmaktadır. Bu oran inmeyi en fazla sakatlık ve bağımlılığa yol açan hastalık kategorisine sokar (29).

Son yıllarda, akut iskemik inmede trombolitik ve nöroprotektif ilaçlardaki yenilikler, yakın zamanda, erken dönemde inmeye bağlı ölüm ve sakatlıkların azalacağı konusundaki ümitleri artırmaktadır (30).

İskemik inmelerin %15-20'si kalp kaynaklı embolidir. Yaşlı kişilerde kalp kökenli embolilerin 2/3'sini oluşturan en önemli sebep atriyal fibrilasyondur. 65 yaş altında, yalnız AF mevcut olan hastaların düşük emboli riski olmakla birlikte, nonvalvüler AF'li yaşlı hastaların inme sıklığında 5-6 kat artış mevcuttur. Atriyal fibrilasyondan kaynaklanan inme oranı, yaşla artar.

Yüksek emboli potansiyeli taşıyan diğer kalp hastalıkları; akut miyokard infarktüsü, infektif endokardit, romatizmal mitral stenoz, mekanik prostetik kalp kapak hastalığı, dilate kardiyomiopati ve kardiyak tümörlerdir (31).

Mekanik prostetik kalp kapağı olan hastalarda, tromboemboli riski çok yüksektir ve uygun antikoagülasyona rağmen yıllık inme riski %2- 4 civarındadır (32). Biyoprostetik kalp kapağı olan hastalarda, özellikle ilk 3 ay içerisinde yüksek tromboemboli riski vardır. Bu risk

daha sonraki dönemlerde, mekanik kalp kapağı olan hastalara göre daha düşüktür ve ilk 3 ay yüksek tromboemboli sıklığı nedeniyle antikoagülasyon önerilmektedir.

İnmeler; trombotik, embolik ve hemodinamik olmak üzere üç temel mekanizma sonucu gelişirler.

Trombotik infarktlar genellikle aterosklerotik bir plak üzerine trombus yerleşmesi ile oluşur. Embolik infarkt, bir arterin uygun kollaterel kan akımı bulunan bölgesinin distalindeki bir noktada emboli ile tıkanması sonucu oluşur. Hemodinamik infarktlar nadirdir ve en sık olarak proksimal arterlerde ciddi darlık veya tıkanma ile birlikte global serebral perfüzyonun kritik olarak düşmesi (örneğin kardiyak output azalması) sonucu oluşurlar (33).

İskemik inmeler aterotrombotik, kardiyoembolik ve laküner olmak üzere üç klinik kategoriye ayrılır.

Bu trombus ya oluştuğu yerden koparak distalde bulunan damarlardan birini tıkar (arterden artere emboli); ya da oluştuğu bölgedeki stenotik segmentin tıkanmasına yol açar. Sonuçta tıkanan arterin distalinde iskemi meydana gelir (33). Aterotrombotik inme geçiren bir kişide, 3 yıl içinde %25 oranında fatal trombotik bir hastalık gelişme olasılığı vardır (33) iskemik inmelerin %15-30'u kardiyoemboliktir. Tanı, kardiyak emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanmasına (klinik ve radyolojik olarak nonlaküner infarkt, büyük damarlara ait anlamlı aterosklerotik darlık bulgusu yok) dayanır. Nonvalvüler atriyal fibrilasyon, kalp kökenli embolilerin 2/3'ünü oluşturur. Aynı zamanda yaşlı kişilerdeki serebral embolinin en sık nedenidir (34).

Laküner infarktlar tüm iskemik inmelerin %25'inden sorumludur. Beyin parankimini besleyen 40-200 mikron çaplı, derin penetran arterlerin tıkanması sonucu beynin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan küçük infarktlardır. En sık yerleştiği bölgeler bazal ganglionlar, pons, talamus ve kapsüla internanın arka bacağıdır (35). Lakünler asemptomatik olabilir veya kortikal bulgu, görme alanı defektleri ve bilinç kaybı yapmadan motor ve/veya duyuşsal belirtilerle giden tipik sendromlara yol açarlar. Klasik laküner sendromların (pür motor inme, pür sensorial inme, ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el sendromu) yanında nöroradyolojik olarak 15mm'den küçük, derin infarktların görülmesi ile tanı konur (36).

İskemik inmenin tedavisinde:

- 1- Trombolitik tedavi
- 2- Antiagregan tedavi
- 3- Antikoagülan tedavi uygulanır.

Uygun kriterlerle başvuran hastalarda trombolitik tedavi, akut intrakraniyal tıkanıklıkları, rekanalize etmek amacı ile uygulanabilir (Tablo 6). t-PA (doku plazminojen

aktivatörü); 0.9 mg/kg dozunda (maksimal doz: 90 mg) %10'u i.v.bolus (1dakika'da), geri kalanı 1 saat içerisinde İ.V. infüzyon şeklinde uygulanır (37).

Tablo 6. Akut iskemik inmede tPA uygulama kriterleri

Akut iskemik inmede tPA uygulama kriterleri

- İlk 3 saat içerisinde gelişmiş ve tanımlanmış olan iskemik inme,
 - NIH(National Institute of Health) İnme skalası tarafından ölçülebilir nörolojik defisit,
 - Kranial BT'de intraserebral hemoraji varlığına dair kanıt olmaması.
-

Antiagregan tedavide, Aspirin, Dipiridamol, Tiklopidin, Klopidoğrel kullanılmaktadır. Akut iskemik inmede, semptomlar başladıktan 48 saat'lik süre içinde aspirin alerjisi, gastrointestinal kanama hikayesi olmayan ve t-PA tedavisi düşünülmeyen hastalarda aspirin (160–325 mg/gün) kullanımı, inme mortalite ve morbiditesini azaltmaktadır (38). Yüksek inme riski altındaki hastalarda primer koruma ve inme geçiren hastalarda sekonder korumada aspirin tedavisi ilk tercihtir (39).

Dipiridamol, siklik nükleotid fosfodiesterazı inhibe ederek siklik adenosin monofosfat seviyesini yükseltir. EUSI (European Stroke Initiative) yayın komitesi; inmenin tekrarının önlenmesi için ilk seçenek olarak aspirin tedavisi ile birlikte yavaş salınımlı dipiridamol (günde iki kez 200 mg) verilebileceğini belirtmiştir.

Tiklopidin ve klopidoğrel, ADP reseptör antagonizması üzerinden antitrombotik etki gösterir. EUSI, klopidoğrel'in aspirin ve dipiridamolün tolere edilemediği durumlarda veya yüksek riskli hastalarda tedavi seçeneği olabileceğini belirtmiştir

Antikoagülan tedavide kullanılan ajanlar, heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve varfarin sodyumdur. Heparin akut iskemik inme sonrasında sıklıkla kullanılan bir ajandır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda inme'nin akut döneminde (ilk 48 saat içinde) morbidite, mortalite etkili olmadığı ve artmış kanama komplikasyonları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (39).

Varfarin kullanım endikasyonu olan majör nörolojik hastalıklar şunlardır:

- Kardiyoembolik inme,
- Servikosefalik arteriyel diseksiyon,
- Protrombotik hastalıklar,
- Serebral venöz tromboz.

Varfarin, tromboembolik hastalıkların primer ve sekonder korunmasında kullanılan bir antikoagülandır. Varfarin daha çok kardiyembolik inmelere tedavisinde kullanılmaktadır. Varfarin dozu hastalara göre ayarlanmalıdır. Genellikle günlük 5 mg varfarin etkin dozu oluşturur. 5 mg altındaki başlangıç dozları, yaşlı ve artmış kanama riski bulunan hastalarda kullanılabilir (40). Oral antikoagülanların, vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörleri üzerine olan etkisinin yeterli olduğunu göstermek için monitörize edilmesi gereklidir. Varfarin tedavisinin kontrol ve takibinde INR kullanılır (40). Varfarin kullanımı ve terapötik doz aralıkları farklı hastalık gruplarında değişkenlik gösterir.

2.2.1.5.3 Miyokart İnfarktüsü (Mİ)

ABD'de her yıl 1 milyondan fazla kişide akut Mİ görülmektedir. Her 29 saniyede bir amerikalı akut Mİ geçirmekte ve yaklaşık her dakika bir kişi Akut Mİ nedeniyle ölmektedir. Hastaneye başvurmadan ölenler dahil mortalite hızı %45'dir ancak son 30 yıl içinde Koroner yoğun bakım ünitelerinin (KYÜ) çoğalması, fibrinolitik tedavi ve kataterle reperfüzyonun gelişmesiyle insidans ve mortalitede azalma olmuştur (41).

Mİ'nün patofizyolojisinde koroner plağın çatlaması veya yırtılması yatar. Kısaca koroner aterosklerozun fibröz kapsülündeki yırtılma altına yatan subendotelial matriksin dolaşan kan elemanları ile maruziyetini sağlar ve böylece trombosit aktivasyonu, trombin oluşumu ve trombus gelişimine yol açar. Bu işlem tam damar oklüzyonu, kısmi damar oklüzyonu ve reperfüzyon arasındaki döngüsel geçişi içeren dinamik bir süreçtir. Belirgin kollaterallerin yokluğunda ST segment elevasyonlu Mİ (STEMİ) ile sonuçlanır. STEMİ ile ST-segment elevasyonsuz Mİ (NSTEMİ) patofizyolojisi benzerdir. ancak ST segment elevasyonunun farkedilmesi acil reperfüzyon ihtiyacını ortaya koymasından önemlidir. (41)

Amerika ve Avrupa Kardiyoloji Dernek, Komiteleri (ACC, ESC), akut gelişen veya yakın Mİ'nün güncellenmiş bir tanımını önermiştir: miyokard nekrozunun biyokimyasal belirteçlerinde tipik yükselme ve tedrici düşme veya daha hızlı yükselme ve düşme (CKMB) olması ile birlikte aşağıdakilerden en az biri: iskemik semptomlar, elektrokardiyogramda (EKG) patolojik Q dalgası gelişmesi, iskemi göstergesi olan EKG değişikliklerinin olması koroner arter girişimi ve veya akut Mİ'nün patolojik bulgularıdır (41).

Kardiyak kökenli olduğu düşünülen göğüs ağrısı hikayesi olan her hastaya ilk 5 dakika içinde EKG çekilmeli ve reperfüzyon tedavisi için hızlıca yorumlanmalıdır. Bu değerlendirme periyodu sırasında, tıbbi öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Eğer EKG'de STEMİ veya yeni gelişen sol dal bloğu varsa trombolitik tedavi ve perkütan koroner girişim ile acil reperfüzyon tedavisi gereklidir.

Tanıda laboratur testi olarak kreatin kinaz (CK), CK izoformları, troponin ve miyogloblin sıklıkla kullanılmaktadır.

Troponin I ve T testleri, yüksek hassasiyetleri ve kolay yorumlanabilmeleri nedeniyle tanıda sıklıkla kullanılmaktadır. Veriler, akut Mİ'nden 72 saat sonra ölçülen tek troponin T konsantrasyonunun, reperfüzyondan bağımsız olarak Mİ genişliğini tahmin edeceğini göstermiştir (41).

Miyogloblin hasar görmüş myositlerden kana salınır. Zirve seviyelerine 1 ila 4 saatte ulaşarak akut Mİ'nün erken tanısına olanak sağlar. Ancak miyogloblinin kardiyak özgüllüğü yoktur bu da klinik kullanımını kısıtlamaktadır.

Akut Mİ tanısında tanısal testler olarak elektrokardiyografi ve ekokardiyografi kullanılmaktadır. Akut Mİ'nün kesin EKG tanısı için, iki veya daha fazla komşu derivasyonlarda 1 mm veya daha fazla ST elevasyonu ve komşu derivasyonlarda resiprokal ST depresyonu gerekir (41).

Tablo 7. Hemodinamik sınıflamaya göre (Killip) 30 günlük mortalite

Killip sınıflaması	Özellik	Hastalar (%)	Mortalite (%)
I	KKY bulgusu yok	85	5.1
II	Ral, BVD artmış veya S3	13	13.6
III	Pulmoner ödem	1	32.2
IV	Kardiyojenik şok	1	57.8

Tedavi:

1- Acil tedavi stabilizasyon

a- Aspirin ve antiplatelet tedavi: Aspirin allerjisi olmayan her hastaya en kısa sürede aspirin verilmelidir. aspirin tedavisi mortalite için streptokinaz kadar yararlı sonuç verir ve kombinasyon aditif yarar sağlar (41,42). Eğer gerçek aspirin allerjisi varsa klopidogrel (300 mg hemen, takiben 75 mg günlük) en iyi alternatiftir.

b- Oksijen:

c- Nitrogliserin: Rutin reperfüzyondan önce yapılmış meta analizde, Mİ sonrası rutin oral nitrat kullanımının bir yararı olmadığını gösteren modern alanda iki randomize çalışma olmasına rağmen intravenöz nitrogliserin ile mortalite kazancı olduğu öne sürülmüştür (41). İntravenöz tedaviye, kalp yetmezliği veya rezidü iskemisi olan hastalarda 24 ila 48 saat devam edilir.

d- Reperfüzyon tedavisi: ST segment yükselmesi yeni gelişen sol dal bloğu olan süregelen semptomların başlangıcından sonraki 12 saat içerisinde tedavi için başvuran tüm Mİ hastalarında reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. 12 saatten sonrada inatçı iskemik belirtilerin devam etmesi inatçı bir oklüzyon, spontan reperfüzyonun göstergesi olabilir. Bu belirtileri olan hastalarda da reperfüzyon tedavisi düşünülmelidir (41).

Kardiyak şokta olan veya daha önce bypass operasyonu geçirmiş hastalarda litik tedavini etkinliği kısıtlı olduğu için bu hastalar direk perkutan koroner girişim (PKG) için uygundur. Bu durumlardan birinin veya tablo 8'de listelenen rölatif kontrendikasyonlardan bir veya daha fazlasının varlığı reperfüzyonun gecikmesi anlamına gelsede PKG yapılmasını destekler. Fibrinolitik ajanlar; alteplaz (tPA), reteplaz, tenekteplaz ve streptokinazdır (41).

Tablo 8. Fibrinolitik tedavinin kontrendikasyonları

Kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Herhangi bir zamanda geçirilmiş hemorajik SVH• Son 1 yıl içerisinde geçirilmiş iskemik SVH• Aktif iç kanama (mens kanaması hariç)• Aort diseksiyonu şüphesi
Rölatif kontrendikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">• Eşlik eden ciddi kontrolsüz hipertansiyon (kan basıncı 180/110 mmHg),• Bilinen kanama diyatezi varlığı veya tedavi dozlarına (INR>2) antikoagülan kullanımı,• Son 2-4 hafta içerisinde geçirilmiş travma hikayesi,• Son 3 hafta içinde geçirilmiş majör cerrahi,• Baskı uygulanamayan bölgede damar zedelenmesi,• Gebelik• Aktif peptik ulkus,• Streptokinaz veya alteplaz için daha önceki maruziyet veya allerji öyküsü olması

Fibrinolitik tedavinin en önemli komplikasyonu intraserebral kanamadır.

2- Yardımcı tedaviler

a- Antitrombinler: Heparinle ilişkili yapılan 3 metaanaliz çalışmasında intravenöz heparinin mortalite de azalma sağladığı gösterilmiştir (41).

b- Beta blokerler: Beta adrenerjik blokörler akut Mİ'nün ilk 24 saatinde gelen tüm hastalara, eğer tabloya hipotansiyon, bradikardi veya kardiyojenik şok eşlik etmiyorsa

uygulanmalıdır. fibrinolitik devirde, beta blokörlerin kısa dönem mortalitesini değil sadece tekrarlayan iskemi ve reinfarkt oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. (41)

c- Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri: Hipotansiyon, akut renal yetmezlik veya başka kontrendikasyon olmayan tüm akut Mİ vakalarında ilk 24 saatte oral yoldan başlanmalıdır. Bu ilaçların mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.(41)

d- Kalsiyum kanal blokörleri: Akut Mi hastalarının tedavisinde mortalitede potansiyel artışa yol açtığını gösteren ipuçları olduğundan kalsiyum kanal blokörlerini kullanımı kısıtlanmıştır (41).

e- Magnezyum

f- Antiaritmikler: Lidokain veya diğer antiaritmik ajanlar, prolaktik olarak ventriküler taşikardi veya fibrilasyonu baskılamak için önerilmemektedir. Lidokainin bradikardi ve asistoli sıklığını artırarak mortalite de artışa neden olduğuna dair ipuçları vardır (41).

g- İntraaortik balon pompası (İABP): İABP kardiyojenik şoktaki hastaların tedavisinde sistolik kan basıncını yükseltmek için tercih edilen bir yoldur. İABP diyastolik kan akımını artırırken afterloadu ve oksijen ihtiyacını azaltır (41).

h- İnotropik ajanlar: Genelde mümkün olduğunca bu ajanlardan kaçınılmalıdır çünkü miyokardın oksijen ihtiyacını ve aritmi sıklığını artırır (41).

i- Varfarin sodyum: Varfarin geniş anteriyor Mİ ve sol ventrikül trombüsü olan hastalarda emboli ve inme riskini azaltır. Birçok hekim ekokardiyografide sol ventrikül trombüsü olan hastalarda trombüsün stabilizasyonu ve endotelizasyona yardımcı olmak için 6 hafta varfarin tedavisi önerir. Aspirinle birlikte varfarinin reinfarktan ikincil koruma için rutin kullanımı çelişkilidir. Mİ sonrası rutin kullanımı önerilmez. Ancak atriyal fibrilasyon veya protez kapak gibi antikoagülasyon geren durumlarda tedaviye eklenmelidir (41).

2.2.1.5.4 Venöz tromboembolizm

Venöz tromboembolizm (VTE), venöz dolaşımında oluşan tüm patolojik trombozların genel adıdır. En sık olarak alt ekstremitelerde derin venlerinde daha nadir olarak üst ekstremitelerde, pelvis ve diğer venlerde görülür. VTE'nin yaşamı tehdit eden en önemli bileşeni ise pulmoner embolizmdir (PE) (43).

Venöz tromboembolizm yıllık olarak genel popülasyonda her 1000 kişiden 1-2'sinde, genellikle DVT olarak görülmektedir. İnsidans 40 yaşının altında 10000'de 1 iken, 60 yaşın üzerinde 100'de 1'e kadar yükselmektedir (43). Her 100 kişiden 2 ila 5 kadarının ömürleri boyunca en az bir kez VTE geçirdikleri öngörülmektedir (43). ABD'de yılda yaklaşık 2

milyon DVT olgusu ve 600000 PE olgusu görüldüğü öngörülmektedir. Bunun yanında ABD'de her yıl yaklaşık 200000 kişi PE nedeniyle hayatını kaybetmektedir (43).

Venöz tromboembolizm gelişimini kolaylaştıran üç temel patogenetik mekanizma Virchow tarafından yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır. Bu temel patogenetik mekanizmalar halen kabul görmekte olup, günümüz teknolojisi ile bu mekanizmalara genetik değişiklikler (polimorfizmler/mutasyonlar) eklenmiştir. Kan akımının yavaşlaması (staz), damar duvarında hasar (özellikle endotel hasar-işlev bozukluğu) ve hiperkoagülabilité, Virchow üçlüsü (triadı) olarak tanımlanır (43). Bu üçlü oluşumuna etkili faktörler tablo 9'da belirtilmiştir.

Tablo 9. Virchow Triadı oluşumuna etkili faktörler

Venöz staz	Damar duvarında hasar	Hiperkoagülabilité
<ul style="list-style-type: none">• Uzun süreli yatak istirahati, uzun seyahat• Gebelik, tümör ve obeziteye bağlı venöz obstrüksiyon• MI, KKY ve kardiyomyopatiye bağlı sol ventrikül yetmezliği• Atriyal fibrilasyon	<ul style="list-style-type: none">• Damar yaralanması• DVT öyküsü• Protez kalp kapağı• Katater takılması• Cerrahi girişim• Kemik kırıkları• Yanık• Tümör invazyonu	<ul style="list-style-type: none">• DVT• Cerrahi girişim• Antifosfolipid antikor sendrom• Aktive protein C direnci• Faktör V leiden mutasyon• Protein C/S eksikliği• Antitrombin eksikliği• Aile öyküsü

Kadın/erkek risk oranı 1.2 olarak saptanırken, genç yaşlarda kadınların, ileri yaşlarda ise erkeklerin daha yüksek risk altında oldukları görülmüştür. Pulmoner embolizmin ölümcül bir hastalık olduğu, hastaların %30'unun ilk 30 gün içinde, eşit oranda hastanın (%30) takip eden 8 yıl içinde tekrarlayan ataklarla veya pulmoner hipertansiyon gibi kronik komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği saptanmıştır (44).

Derin ven trombozunun doğal gidişi trombozun lokalizasyonuna bağlıdır. Cerrahi hastalarında baldır venlerinde gelişen distal DVT'lerin yaklaşık yarısı 72 saat içinde spontan olarak iyileşirken, altıda birinde proksimal venlere yayılır. Masif tromboz oluşumu dolaşım bozukluğuna ve venöz gangrene yol açabilir. Semptom varlığı ve proksimal yayılım PE riskinin artmasına da neden olur. Semptomatik proksimal DVT'si olan hastaların yaklaşık yarısında tanı sırasında sessiz PE, %10'unda ise semptomatik PE bulunmaktadır (43).

Tedavi yapılmadığında ilk 30 gün içinde proksimal DVT'lerin yaklaşık %25'i kötüleşirken, %20'si geriler, %55 kadar bir oranı ise değişmeden kalır. Yeterli tedavi almayan hastaların yarısında 3 ay içinde nüks semptomatik VTE gelişir. Semptomatik DVT geçiren hastaların yaklaşık %20'sinde, 2 yıl sonra kronik bacak ağrısı, şişme, venöz staz ve bacak ülserleriyle seyreden "posttrombotik sendrom" oluşur (43).

Derin ven trombozunun komplikasyonları; PE, kronik pulmoner hipertansiyon, posttrombotik sendrom ve tekrarlayan VTE'dir.

Hastane ölümlerinin en sık nedenlerinden biri pulmoner embolizmdir. PE olgularının %90'ında kaynak alt ekstremite venleridir. Hastanede yatan 100 hastadan biri PE nedeniyle olur. Rutin otopsi çalışmalarında hastanede ölümlerin %10-25'inde PE saptanmaktadır. Bunların çoğunda emboli, ölüm sebebi olabilecek kadar büyük (masif emboli) bulunmaktadır (43).

PE, genellikle derin ven trombozunun bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkanması sonucunda gelişir. PE, mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenemez bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve gecikebilir. Hastalığın tanı ve tedavisi kadar VTE riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir (43).

Pulmoner embolizmde önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgulardır. Dispne ve takipneyle birlikte plöretik ağrı, olguların yarısından fazlasında bulunur. Hemoptizi ise olguların %10'undan daha azında görülür (43).

DVT'de ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı, gode bırakan ödem, şişlik veya ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homans belirtisi gibi klinik semptom ve bulgular, olguların %50'sinden azında bulunurlar.

Tanıyı kesinleştirmek için klinik risk skorlaması yapılmakta ve D-dimer veya ultrasonografi gibi incelemelerin yapılması gerekmektedir (43,45).

D-dimer testi, duyarlılık ve özgüllüğü kullanılan yöntemle göre değişen bir laboratuvar testi olduğu için yorumlanırken bu konunun dikkate alınması gerekir. Yüksek düzeyler her zaman VTE için özgül değildir; kanser, infeksiyon hastalıklar, kısa süre önce geçirilmiş cerrahi girişim, travma ve gebelikte VTE olmaksızın da artış gösterebilir. Özellikle ayakta gelen DVT şüpheli, başka bir deyişle tetiklenmemiş DVT olgularına D-dimerin negatif öngörü değeri yüksektir (43).

Derin ven trombozu tanısında en sık kullanılan yöntem ultrasonografidir. Kompresyon ultrasonografisinin semptomatik proksimal DVT tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü %95'in üzerindedir; izole distal DVT' de ise duyarlılık %70, pozitif öngörü değeri %80 olarak kabul edilmektedir. Asendan kontrast venografi, DVT tanısı için altın standart test olmasına karşın zor bir işlem olması, kontrast madde injeksiyonu gerektirmesi ve hasta için rahatsız edici olması nedeniyle pratikte pek kullanılmamaktadır (43).

Derin ven trombozu tedavisinin amacı PE ve pulmoner hipertansiyon, periferik venöz hastalıklar, VTE nüksü ve posttrombotik sendrom gibi kronik komplikasyonların oluşmasını önlemektir (43).

Objektif yöntemlerle tanısı konmuş DVT'li tüm hastalara antikoagülasyon tedavisi mümkün olduğunca çabuk başlanmalıdır. Eğer klinik şüphe kuvvetli ise ve tanı testlerinin yapılması gecikecekse, testler beklenmeden tedaviye başlanmalıdır (43,45).

Antikoagülasyonda kullanılacak temel seçenekler ve uygulama yöntemleri Tablo 10 ve 11'de verilmiştir.

Tablo 10. Derin ven trombozu tedavisinde kullanılacak ajanlar

Derin ven trombozu tedavisinde kullanılacak ajanlar (43)

- Antikoagülan ajanlar
 - standart heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), fondaparinuks
 - oral antikoagülan (varfarin, faktör Xa/trombin inhibitörleri)
- Trombolitikler
- Vena kava filtresi
- Cerrah tedaviler

Tablo 11. Antikoagülan tedavi uygulama yöntemleri

Antikoagülan tedavi uygulama yöntemleri (43)

- SC(subkutan) DMAH (laboratuar izlemi yapılmadan)
- İV yada SC SH (laboratuar izlemi yaparak)
- Kilo başına SC SH (laboratuar izlemi yapılmadan)
- SC sabit doz fondaparinikus* (laboratuar izlemi yapılmadan)

*Ülkemizde fondaparinikus bu alanda endikasyon almamıştır

Derin ven trombozunun en kısa tedavi süresi 3 aydır. Hiperkoagülabilité sendromu olanlarda genetik bozukluk kombine tip veya homozigot ise uzun bir süreyle tedavi yapılmalıdır. Nedeni bilinmeyen (idiyopatik) proksimal DVT varsa, kanama riski yoksa ve antikoagülasyon tedavi takibi mümkünse, 3 aydan uzun süreli tedavi yapılmalıdır (45).

Akut DVT'li hastaların tedavisi hastanede ya da evde yapılabilir. Hastanede ya da evde tedavinin sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarda tekrarlayan DVT oran, majör kanama ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (45).

Heparin tedavisinin kısa tutulması heparine bağı trombositopeniyi önlemek açısından önemlidir. Bu konudaki güncel yaklaşım heparin ve varfarinin tanı sırasında birlikte başlanması ve heparinin 5.-7. günden sonra kesilmesi şeklindedir (INR 24 saat ara ile 2 kez ≥ 2 olduğu zaman heparin kesilir. Bu da genellikle heparin tedavisinin 5. gününe denk gelir.) Varfarin başlangıç dozu ortalama 5 mg'dır ve hastanın yaşına bağı olarak değışir. Yaşlı hastalarda 2.5 mg dozunda başlanmalıdır (46).

DVT başlangıç tedavisinde SH uygulaması devamlı İV infüzyon şeklindedir. Derin ven trombozunda İV SH dozu, 5000 U İV bolus şeklinde ve devamında 24 saatte 30000 U olacak şekilde devamlı infüzyon veya kilo ayarlı rejimde 80 U/kg bolus ve devamında 18 U/kg/ saat infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Her 6 saatte bir aPTT kontrol edilerek başlangıç aPTZ değerinin 1.5-2.5 arasında olacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır (43).

Son zamanlarda yapılan ve DMAH ile SH kullanımının karşılaştırıldığı 17 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, DMAH grubunda tekrarlayıcı trombotik komplikasyonların, majör kanamanın ve ölüm olaylarının SH grubuna göre anlamlı derecede daha az görüldüğü saptanmıştır (45).

Gebe hastalarda VTE tedavisi 5-10 gün süreyle, DMAH veya SH derhal uygulanması ve tedaviye DMAH ile devam edilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda DMAH, SH'ye tercih edilebilmektedir (43,45).

Aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörü olan fondaparinuksun yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz SC uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. Tedavi dozu 50 kg altında hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7.5 mg/gün ve 100 kg'ın üstü hastalarda 10 mg/gün'dür. Fondaparinuksun ülkemizde bu endikasyonda ruhsatı bulunmamaktadır (45).

Pulmoner embolizm klinik tabloları; non-masif, submasif ve masif olarak sınıflandırılır. Masif pulmoner embolizmde ise hipotansiyon şok (SKB \leq 90 mmHg) ve kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetersizliği bulunur (43,45).

Özellikle akut başlayan dispne, yan ağrısı ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PE'den kuşkulandırılmalıdır (43).

Pulmoner embolizmde görülebilen belirti ve bulgular tablo 12'de özetlenmiştir (43).

Tablo 12. PE görülebilen belirti ve bulgular

Belirtiler	Bulgular
Dispne	Takipne (>20/dk)
Batıcı göğüs ağrısı	Taşikardi (<100/dk)
Çarpıntı	DVT bulguları
Hemoptizi	Ateş
Senkop/presenkop	Raller
Retrosternal göğüs ağrısı	Gallop ritmi

Klinik bulguların özgül olmaması nedeniyle klinik tanı olasılığını daha da güçlendirmek için bazı klinik olası skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Geçerliliği ispatlanmış skorlama sistemlerine örnek olarak tablo 13'de Wells Skorlama sistemi verilmiştir (43,45).

Tablo 13. Wells pulmoner embolizm klinik olasılık skorlaması

Bulgular	Skor
DVT semptom ve bulgularının varlığı	3.0
Alternatif tanı olasılığının düşük olması	3.0
Taşikardi (>100/dk)	1.5
Daha önce DVT veya PE öyküsü	1.5
Son 4 hafta içinde cerrahi öyküsü veya hareket kısıtlılığı	1.5
Hemoptizi	1.0
Kanser varlığı	1.0

Risk değerlendirme

Total skor <2	düşük klinik olasılık
Total skor: 2-6	orta klinik olasılık
Total skor >6	yüksek klinik olasılık
Total skor <4	PE klinik olasılık zayıf
Total skor > 4	PE klinik olasılık kuvvetli

Pulmoner embolizm tanısında kullanılan fibrin yıkım ürünü olan D-dimerin akut veya kronik pıhtı varlığında, pıhtılaşma ile fibrinolizin eş zamanlı aktivasyonu nedeniyle plazmadaki düzeyleri artar. Buna göre, ek hastalığı olanlarda (kanser, infeksiyon, operasyon, vb) normal D-dimer düzeyleri akut PE ya da DVT olasılığının çok düşük olduğunu düşündürür. D-dimerin pozitif öngörü değeri (PÖD) düşüktür. Bu nedenle, D-dimer PE'nin doğrulanmasında yararlı değildir (43,45).

Akut PE'li hastalarda alt bacak kompresyon ultrasonografisi (KUS) ile proksimal DVT'ye yönelik araştırma, hastaların yaklaşık %20'sinde pozitif sonuç verir (100). Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, PE kuşkusu taşıyan hastalarda güvenilir ve yeri iyi belirlenmiş bir tanı testidir. "Yüksek olasılıklı" V/Q sintigrafisi tanıyı doğrulamak için yeterlidir. Ancak "orta ve düşük" olasılıklı sonuçlar tanı koydurucu değildir. Tanıyı doğrulamak için ileri inceleme yapılması gerekir (45).

Segmental düzeye kadar bir trombüs gösteren çoklu detektorlu bilgisayarlı tomografi (CDBT), çoğu durumda PE için yeterli kanıt kabul edilebilir. Tek detektörlü spiral bilgisayarlı tomografinin (BT) performansına ilişkin iki sistematik incelemede, hem duyarlılık (%53-100) hem de özgüllük (%73-100) ile ilgili değişik oranlar bildirilmiştir (45).

Pulmoner anjiyografi altın standart, ancak invazif bir testtir ve günümüzde daha çok diğer yöntemlerle kesin tanı konamadığı zaman kullanılmaktadır. Anjiyografi uygulandığında, doğrudan hemodinamik ölçümler de yapılabilmektedir (43,45).

Masif PE kliniğiyle yüksek mortalite riski taşıyan hastalarda yatak başında ekokardiyografi yapılması, özellikle reperfüzyon/trombolitik tedavi kararlarının verilmesi açısından yararlıdır.

Pulmoner embolizmi düşündürülen semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PE prevalansı yaklaşık %30 civarında olduğu için öncelikle PE'nin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesi gerekir. Öncelikli olarak klinik olasılık değerlendirmesi (Tablo 17 ve 18) ve D-dimer testi birlikte kullanılır.

Venöz tromboembolizmin korunma ve tedavisinde kullanılan mevcut antikoagülan ilaçlar varfarin, standart heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), faktor Xa inhibitörleri ve direkt trombin inhibitörleridir (45).

Farmakolojik tromboprolaksi veya antikoagülan kullanımına karar verildiğinde kanamayı kolaylaştıran durumlar ve risk faktörleri mutlaka gözden geçirilmelidir.

Pulmoner embolizm ve DVT genellikle birlikte seyreden iki klinik formdur. Bu iki hastalığın temel tedavi ilkeleri benzer olmakla birlikte bazı farkları da vardır. İzole DVT olguların evde de tedavi edilebilirken, PE olgularında hastanede yatırılarak tedavi edilmeleri

gerekir. İzole DVT olgularının öncelikle DMAH'larla tedavi edilmeleri gerekirken, PE olgularının hastalığın klinik formlarına uygun ilaçlarla tedavi edilmeleri gereklidir (45).

Pulmoner embolizm kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda yüksek düzeyde kanama riski yoksa tanı dışlanana kadar derhal DMAH, SH veya fondaparinuks ile antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Ülkemizde fondaparinuks medikal hastaların PE tedavisinde henüz endikasyon almamıştır. Masif emboli klinik formunda öncelikle SH tercih edilmeli ve hasta trombolitik tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Submasif ve non masif PE'lerde DMAH'lar ya da SH verilebilir. İlk 24 saat içinde oral antikoagülanlar da eklenir. Tanı kesinleşince heparin tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Oral antikoagülanların istenilen INR aralığında (INR 2-3) olduğu 24 saat arayla üst üste 2 kez doğrulandıktan sonra heparin tedavisi sonlandırılarak oral antikoagülanlarla tedaviye devam edilir. Pulmoner embolizmde Tablo 14'de görüldüğü gibi üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur (45).

Tablo 14. Pulmoner embolizmde tedavi yaklaşımları

-
- **Antikoagülan tedavi:** Yeni trombus oluşumunu ve mevcut trombusün genişlemesini önler (SH, DMAH, direkt trombin inhibitörleri, fondaparinuks, danaparoid ve varfarin).
 - **Reperfüzyon tedavisi:** Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi
 - **Vena kava inferior filtreleri:** Trombusün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller.
-

Tedaviye başlamadan önce hastalığın şiddeti ve tedavinin hastada oluşturabileceği kanama riski değerlendirilmelidir (45).

Pulmoner embolizmde İV SH, SC DMAH veya SC fondaparinuks gibi parenteral antikoagülan ajanlarla hızlı antikoagülasyon sağlandıktan sonra tedaviye oral varfarin ile devam edilir. En az üç ay süresince uygulanan antikoagülan tedavi (ikincil profilaksi) nüks ve erken mortalitede belirgin bir azalma sağlar (43,45).

Standart heparin İV olarak verilen yükleme dozunun ardından sürekli İV infüzyon şeklinde uygulanır. Sürekli İV etkinliği başlangıç dozuna balıdır. Başlangıç yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin İV bolus uygulanır, ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. infüzyon pompası veya doz

ayarlayıcı set en uygun kullanım yöntemidir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagulan etkisi ve kanama riski, aPTT ile yakından izlenmelidir (46).

Standart heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'ların biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur. DMAH'lar SH'den daha az majör kanamaya yol açarlar. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz da uygulanabilmektedir (46). Ülkemizde bu endikasyonda ruhsatlı DMAH'lar ve dozları şunlardır:

- Enoksaparin 1 mg/kg/12 saat veya 1.5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek; 1 mg =100 U)
- Dalteparin 100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)
- Nadroparin 85.5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU'yi geçmeyecek)
- Tinzaparin 175 IU/kg/24 saat
- Parnaparin 6400 IU/24 saat

K vitamini antagonistleri arasında en yaygın kullanılan ilaç “varfarin sodyum”dur. SH veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye oral antikoagulanların eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda oral antikoagulanlar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Başlangıç dozu 5 mg/gün'dür. Antikoagulanların etkileri geç başlar (yaklaşık 48-72 saat) ve tedaviye tek başlarına başlanmaları uygun değildir. İlk günden itibaren günlük INR ölçümü ile antikoagulan etki izlenir. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol INR ölçümü yapılması gerekir. Antikoagulan tedaviye kontrendikasyon varsa vena kava inferiora filtre takılması düşünülmelidir (46).

Hipotansiyon (sistolik kan basıncı ≤ 90 mmHg) ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PE kanıtlandığında kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Sağ ventrikül yüklenme bulguları olduğu halde hipotansif olmayan submasif PE olgularında trombolitik tedavi tartışmalıdır. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra sırasıyla SH ve oral antikoagülana geçilir. Kanıtlanmış nonmasif ve submasif PE olgularında, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagulan eklenmesi önerilir. Heparin kesildikten sonra tedaviye sadece oral antikoagulan ile en az üç ay devam edilir. Trombolitik tedavi kontrendikasyonu bulunan masif PE'li olgularda hasta cerrahi veya mekanik yöntemlerle embolektomi açısından değerlendirilir (45).

2.2.1.5.5 Kalp Kapak Hastalıkları (KKH)

Hasta topluluğu son dönemde değişiklik göstermektedir. Streptokokkal enfeksiyon profilaksisinin daha iyi uygulanmasına bağlı olarak akut romatizmal ateşin devamlı olarak azalması romatizmal kapak hastalığı insidansındaki düşüşü açıklarken, endüstrilemiş ülkelerde artan yaşam beklentisi kısmen dejeneratif kapak hastalıklarındaki artıştan sorumlu tutulmaktadır. Dejeneratif kapak hastalıklarının ön planda olması nedeniyle bugün en sık görülen iki kapak hastalığı kalsifik aort darlığı (AD) ve mitral yetersizliktir (MY), aort yetersizliği (AY) ve mitral darlık (MD) ise daha nadir görülmektedir (47).

Bugün tanıda ekokardiyografi ön plandadır ve kapak yapısının ve işlevinin değerlendirilmesinde standart yöntem haline gelmiştir.

Tedavideki gelişmeler yalnızca protez kapak teknolojisindeki sürekli ilerlemeye bağlı olmayıp, konservatif cerrahi yaklaşımların geliştirilmesi ve perkutan girişim tekniklerinin kullanıma sunulmasıyla yeni bir yön kazanmıştır (48).

KKH'lı bireylerin değerlendirilmesinin amacı KKH tanısının konulması, derecesinin belirlenmesi ve mekanizmasının yanı sıra sonuçlarının da saptanmasıdır.

Girişim endikasyonları esas olarak KKH'nın özelliklerine ve eşzamanlı hastalıklara göre spontan prognoz ile girişimin sonuçlarının karşılaştırılmalı değerlendirmesine dayanır (48).

Klinik bulgulara ek olarak ekokardiyografi KKH tanısının doğrulanması ve şiddeti ile prognozunun değerlendirilmesi konusunda önemli rol oynayan bir tekniktir (49).

Mükemmel bir protez kapak yoktur. Mekanik veya biyolojik olmasından bağımsız olarak, hepsi sorunlara yol açabilir ve yeni hastalık süreçlerini başlatabilir. Tüm mekanik kapaklar uzun süreli antikoagülasyon yapılmasını gerektirir. Biyolojik kapaklar daha az trombojeniktir ve başka endikasyonlar bulunmadıkça uzun süreli antikoagülasyon gerektirmez. Ancak tümünde zamanla yapısal kapak bozukluğu (YKB) gelişebilir (48).

Tromboemboli ve antikoagülan ilaç kullanımına bağlı kanama protez kapak kullanıcılarında meydana gelen komplikasyonların ~%75'ini oluşturmaktadır.

Aşağıdaki durumlarda oral antikoagülan kullanımı tavsiye edilmektedir:

- Mekanik kapak bulunan tüm hastalarda yaşam boyu (50)
- Biyoprotez kapak bulunan ve antikoagülasyon için örn. atriyal fibrilasyon veya daha düşük bir kanıt derecesi ile örn. kalp yetersizliği, sol ventrikül işlev bozukluğu (EF <%30) gibi başka endikasyonlar bulunan hastalarda yaşam boyu

- Biyoprotez yerleştirilen tüm hastalarda işlemden sonraki ilk üç ay içinde hedef INR değeri 2.5 olacak şekilde, işlemden sonraki ilk 3 ay içinde antikoagulan tedaviye alternatif olarak aspirin (düşük doz: 75-100 mg) yaygın biçimde kullanılmaktadır; ancak bu stratejinin güvenliliğini kanıtlayan rastgele yöntemli çalışma bulunmamaktadır (51).

Antikoagulan tedavinin kapak replasmanından hemen sonra başlatılması yönünde uzlaşma olmamasına rağmen, oral antikoagulan tedavi operasyon sonrasındaki ilk günlerde başlamalıdır. İntravenöz heparin INR yeterli düzeye gelmeden önce etkili bir antikoagülasyon sağlanmasını olanaklı hale getirir. Operasyon sonrasındaki ilk bir ay içinde tromboemboli riski özellikle yüksektir ve bu dönemde antikoagülasyon derecesinin hedef değerden daha düşük olmasına izin verilmemelidir (52). Ayrıca antikoagulan tedavi bu dönemde daha sık izlenmelidir

Ancak kanaması olmayan protez kapaklı hastalarda intravenöz K vitamini kullanılmamalıdır; çünkü INR'nin hızlı düşmesi durumunda kapak trombozu oluşması riski vardır. Hasta hastaneye yatırılmalı, oral antikoagulan ilaç kesilmeli ve INR'nin kademeli olarak azalmasına izin verilmelidir. İleri yaştaki bireylerde ve kalp yetersizliği varlığında antikoagulan ilacın kesilmesinden sonra INR'nin kendiliğinden azalması daha yavaştır (53).

Fenprokumon gibi uzun yarılanma ömürlü K vitamini blokerleri ile tedavi edilen hastalarda 1 mg'lık artırımlarla yürütölen oral K vitamini kullanımına izin verilebilir. INR değerinin >10.0 olması halinde, taze donmuş plazma kullanılması düşünölmelidir. Bölgesel kontrole uygun olmayan aktif kanama varsa, antikoagülasyonun tersine çevrilmesi konusunda daha agresif davranılmalı, taze donmuş plazma ve uyarlanmış intravenöz K vitamini dozları kullanılmalıdır (54). Terapotik INR düzeyleriyle birlikte kanama meydana gelmesi sıklıkla, altta yatan patolojik bir nedene bağlıdır ve bunun tanımlanması ve tedavisi önemlidir

Antikoagulan tedaviye eklendiğinde antitrombosit ilaçlar majör kanama riskini artırır (55). O nedenle bu ilaçlar protez kapağı olan tüm hastalara reçetelenmemeli, yarar ve majör kanama riski artışının analizine göre özgül endikasyonlarda kullanılmak üzere saklanmalıdır.

Antikoagulan ilaçlara antitrombosit ilaç ekleme endikasyonları arasında eşzamanlı arter hastalığı, özellikle de koroner arter hastalığı ve diğer anlamlı aterosklerotik hastalıklar yer alır. Antitrombosit ilaçlar uygun INR değerlerinin varlığında tek bir kesin emboli epizodunun veya yineleyen embolilerin meydana gelmesi durumunda da eklenebilir

Çok yüksek riskli hastalarda eğer mümkünse antikoagulan tedavinin kesilmesinden kaçınılmalıdır. Birçok minor cerrahi girişim (diş çekimi dahil) ve kanamanın kolaylıkla kontrol altına alınabildiği girişimler antikoagulan tedavinin kesilmesini gerektirmez. Hedef INR değeri 2.0'a indirilmelidir (56).

2.2.1.6. Varfarinin Kontrendikasyonları:

Antikoagülan kullanımında, kanamanın klinik yarardan fazla olduğu her durumda kontrendikasyon oluşturur.(2,21)

- kanama eğilimleri ve diskrazileri,
- santral sinir sistemi, göz ve büyük ya da açık doku alanlarına yol açan travma cerrahisi,
- serebrovasküler kanamalar, anevrizmalar, subakut bakteriyel endokardit gibi aktif ülserasyon ya da kanamalarla birlikte bulunabilen kanama eğilimleri,
- GI (gastrointestinal) ülserleri,
- şiddetli hepatik ya da renal hastalıklar,
- kontrol altına alınamayan hipertansiyon,
- visseral kanser,
- abortus imminens, pre-eklampsi ve eklampsi,
- diğer (kanamanın kontrol edilemediği lomber ponksiyon, geniş bölgesel lomber blok anestezisi vb.).

2.2.1.7. Varfarinin Yan Etkileri:

Varfarin tedavisi sırasında;

Gaz	Ürtiker
Alopesi	Dermatit
Tatta değişim	Ateş
Yorgunluk	Soğuk algınlığı benzeri klinik
Ciltte sararma	Nefropati
Bulantı	Eozinofili
Kusma	Agranülositoz
Anoreksi	Lökopeni
Karın krampları	Hepatit
Diyare	Hipersensitivite reaksiyonları görülebilir (8,19)

2.2.1.8. Varfarin Etkisini Geri Çevirme:

Varfarin tedavisinin en önemli yan etkisi kanamadır. Bunun da en önemli belirleyicisi INR'dir. Bir çalışmada, kanama riski INR 2,0-2,9 aralığında ikiye ve INR 4,5-6,0 aralığına geldiğinde dörde katlanmış olduğu belirtilmiş (57). Kanama riski INR ile doğru orantılı olarak artar. Bu oran INR>4 olduğunda epizodik olarak artar (58).

Yapılan çalışmalar kanama riskinin yaş, özgeçmişinde ki kanama hikayesi ve komorbidite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bir çalışmada 40 yaşın üzerindeki her dekat için majör kanama riski %46 artış göstermiş (59). Bu risk sadece yaşla ilişkili değildir. Yaş ile artan komorbiditenin bu risk artışına katkısı olabilir. Tablo 15'de hasta ile ilgili risk faktörleri listelenmiştir (60).

Tablo 15. Varfarin tedavisinde kanama riskini artıran nedenler

Yaş	>65
Kardiyak	Kontrolsüz hipertansiyon
Gastrointestinal	Gastrointestinal kanama, karaciğer yetmezliği, aktif peptik ülser hikayesi
Renal	Renal yetmezlik
Nörolojik	İnme hikayesi, kognitif veya psikolojik bozukluklar
Hematolojik/onkolojik	Trombositopeni ($plt < 50 \cdot 10^9/L$), trombosit disfonksiyonu, koagülopati, altta yatan malignite
Travma	Travma veya düşme öyküsü (yıl içinde tekrarlayan 3'den fazla yaralanma)
Alkol	Aşırı alkol alımı
İlaç tedavisi	Aspirin. COX-1 selektif nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç tedavisi

Kanama lokalizasyonuna ve kliniğine göre fatal, majör, minör kanamalar olarak ayrılabilir (54). Bu ayırım Tablo 16’da özetlenmiştir.

Tablo 16. Varfarine bağlı kanamaların şiddetine göre sınıflandırılması

Sınıflama	Özellikler
• Ölümcül	• Ölüme neden olan kanamalar
• Majör	• İntrakraniyal • İntraorbital • Retroperitoneal • Kas içi (kompartıman sendromuyla beraber) • İnvaziv girişimle durdurulan kanama • Halen devam eden ve beraberinde; kan basıncı <90 mmHg veya oligüri veya hemoglobinde >2 gr düşme olan kanamalar
• Minör	• Diğer kanamalar

INR yüksekliği olan hastanın tedavi protokolü tablo 17'de özetlenmiştir (61).

Tablo 17. Yüksek INR değeri olan erişkin hastada tedavi rehberi

INR tedavi aralığından yüksek ama <5; kanama yok	<ul style="list-style-type: none">• Varfarin dozunu düşür veya atla. INR terapötik aralığa geldiğinde daha düşük dozla tedaviye devam et• INR terapötik aralığın hemen üzerinde ise doz atlamaya gerek olmayabilir
5<INR<9; kanama yok*	<ul style="list-style-type: none">• Tedaviyi kes, hastaya ait INR yükselten nedenleri araştır• Kanama riski yüksek ise vitamin K₁ ver (1-2 mg oral veya 0.5-1 mg intravenöz)• 24 saat sonra INR değeri terapötik aralıktaki ise düşük doz ile tedaviye devam et**
INR>9, kanama yok	<ul style="list-style-type: none">• Kanama riski düşük ise tedaviyi kes, oral 2.5-5.0 mg veya intravenöz 1.0 mg vitamin K₁ ver. 6-12 saat sonra ki kontrol INR değeri<5 ise düşük varfarinle tedaviye devam et• Kanama riski yüksek ise tedaviyi kes***, oral 1.0 mg vitamin K₁ ver. 25-50 IU/kg protrombin kompleksi veya 150-300 ml taze donmuş plazma vermeyi düşün. 6-12 saat sonra ki kontrol INR değeri<5 ise düşük varfarinle tedaviye devam et
Varfarinin indüklediği klinik olarak anlamlı herhangi bir kanama varlığında	<ul style="list-style-type: none">• Tedaviyi kes. 5-10 mg intravenöz vitamin K₁ ver, bunun yanında 25-50 IU/kg protrombin kompleksi ve 150-300 ml taze donmuş plazma ver. INR<5 ve kanama durana kadar hastayı sürekli değerlendir veya****• Plazma yoksa tedaviyi kes, 5-10 mg intravenöz vitamin K₁ ve 25-50 IU/kg protrombin kompleksi ver. INR<5 ve kanama durana kadar hastayı sürekli değerlendir veya****• Protrombin kompleksi yoksa tedaviyi kes, 5-10 mg intravenöz vitamin K₁ ve 10-15 ml/kg taze donmuş plazma ver. INR<5 ve kanama durana kadar hastayı sürekli değerlendir****

* Kanama riski INR 5-9 arasında katlanarak artar. INR>6 ise yakından izlenmelidir.

** Vitamin K₁'in INR üzerindeki etkisi 6-12 saatte oluşur.

*** Aktif gastrointestinal sistem bozuklukları olan, eş zamanlı antiplatelet tedavi gören, son iki hafta içinde majör cerrahi geçiren hastalarda kanam riski daha yüksek beklenir.

**** Devam eden varfarin tedavisi için tüm durumlar gözden geçirilmelidir.

2.2.1.8.1.Vitamin K1

Vitamin K1, vitamin K antagonist ajanın (VKA) etkisini geri döndürmek üzere de kullanılan sentetik ajan olup tablet şeklinde oral yoldan veya ampül şeklinde intravenöz yoldan verilebilir. Varfarin over doz tedavisinde intramusküler K vitamini önerilmez. İntramusküler uygulamada depolanma özelliğinden dolayı antikoagülan tedavinin tekrar başlanması sırasında sorun oluşturabilir. ayrıca intramusküler uygulamada, antikoagülan tedavi sırasında kas içi hematoma neden olabilir (62). Ayrıca yapılan çalışmalar intramusküler veya subkutan uygulamanın etkisin önceden tahmin edilemeyeceğini göstermiştir (63,64).

INR düzeyinde gerileme, uygulama sonrası 16 saat içinde belirgindir. İkinci gün, terapötik düzeye kadar düşen INR düzeyi saptanır. Bununla beraber, subkütanöz uygulanan Vitamin K1 (1-2 mg), ölçülebilir değerlerdeki INR'yi sıklıkla 8-12 saat içinde geriletir (65). Bunun yanında, biliyer tıkanıklığı olanlarda yetersiz emilim sebebiyle oral kullanılması tercih edilmezken, ciddi karaciğer yetmezliği olanlarda yetersiz koagülasyon faktörü üretimi sebebiyle hem oral hemde parenteral uygulama etkinliği sağlamaz. İntravenöz uygulama, nadir fakat ciddi anafilaksi riski taşıdığından rutin uygulama yolu olarak önerilmez. Hayatı tehdit edici kanama varlığında veya INR değerinin çok yüksek olduğu durumlarda, veya intihar amaçlı olarak yüksek doz varfarin alındığı durumlarda tercih edilmelidir (66).

İdeal olanı, aktif kanama olmadığı sürece düşük doz vitamin K₁ tedavi aralığı dışında ki INR değerleri için güvenle kullanılabilir (66).

2.2.1.8.2.Taze Donmuş Plazma ve Protrombin Kompleks konsantresi:

Yüksek INR değerlerini düşürmek için kullanılan diğer bir tedavi metodu da taze donmuş plazma (TDP) uygulamasıdır. Her şeye rağmen tekrar antikoagülasyon düşünülüyorsa, ya da hayatı tehdit edici kanama varken INR de hızlı ve güvenli düşüş isteniyorsa endikedir (64).

K1 vitaminin INR üzerine ki etkisini tam olarak oluşması için geçen süre 24 saate kadar uzayabilir ve tam olarak etkili olması için yüksek dozlar gerekebilir. Bu zaman aralığında protrombin kompleks konsantresi ve taze donmuş plazma kullanılır. Taze donmuş plazma, protrombin kompleksle oluşan etkinin devamı için vitamin K1'e ihtiyaç vardır (64).

Taze donmuş plazma (TDP), tam kandan santrifüj yoluyla veya aferez yöntemiyle elde edilir. Plazma toplandıktan sonra 6- 8 saat içinde dondurulur. TDP, bütün çözümlü koagülasyon faktörleri ve plazmayı içermekte olup, yaklaşık hacmi 250 ml' dir.

Protrombin kompleks konsantresi faktör 2,9,10 ve az miktarda faktör 7 içerir. Bu nedenle kullanılan TDP faktör 7 için iyi bir kaynak olarak kabul edilmelidir. Protrombin komplek konsantreleri dissemine intravasküler koagülasyon ve tromboz varlığında kontrendikedir (67).

Varfarin tedavisi alan kanamalı veya invaziv girişim uygulanacak hastalarda kullanılması endike olduğu gibi,

- 1) Çok sayıda koagülasyon faktör eksikliği bulunan hastalarda kanama, operasyon öncesi veya masif transfüzyon durumunda.
- 2) Trombotik trombositopenik purpuralı hastalarda.
- 3) Konjenital veya edinsel koagülasyon faktör eksikliklerinde faktör konsantrelerine ulaşılamadığı durumlarda da kullanılır (68).

Varfarinin diğer bir yan etkisi de cilt nekrozudur. Nadir olarak görülür. Sebebi bilinmeyen cilt nekrozu, tedavinin başlangıcından 3 ile 8 gün içinde gelişir. Protein C veya S yetersizliği olanlarda gelişme olasılığı yüksektir (69).

2.2.1.8.3.Uzun süreli varfarin tedavisi sırasında cerrahi uygulanacaklarda yaklaşım

- Operasyondan 5 gün önce varfarin kesilip, 10000 Ü cilt altı heparin 12 saat arayla 5 gün uygulanır ve son doz operasyondan önceki akşam yapılır (bazen daha yüksek doz 17.500 Ü/12 saatte bir). Preoperatif PTZ ve aPTT normal veya hafif artmış olmalıdır. Postoperatif 6-8 saat sonra deri altı heparin uygulamasına devam edip oral alım başlayınca tekrar varfarine devam edilir.
- Akut arteriyel veya VTE'nin ilk üç ayı içinde cerrahi operasyon uygulanacaklar dışında preoperatif heparin gerekmez. Hasta postoperatif oral almaya başlayınca tekrar varfarine devam edilebilir (70).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız etik kurul onayı alındıktan sonra, Ocak 2007 ile Aralık 2010 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine kanama yakınmasıyla başvuran ve varfarin kullanan hastaların hastane kayıtlarının geriye dönük olarak incelenmesi ile yapıldı.

Çalışmaya dahil etme kriterleri;

1. 18 yaşından büyük olmak,
2. Başvuru anında varfarin kullanıyor olmak,
3. Kanama yakınmasıyla başvurmak,
4. Kanamaya yol açan başka bilinen hemostaz bozukluğunun olmaması olarak belirlendi.

Çalışma dışlama kriterleri;

1. 18 yaşından küçük olmak,
2. Travma varlığı,
3. Bilinen bir karaciğer hastalığı varlığı,
4. Bilinen bir kanama bozukluğunun olması,
5. Dosya bilgilerine ulaşılamaması şeklinde belirlendi.

Literatürde hedef INR değerleri kalp kapak protezlerinde 2.5-3.5, diğer endikasyonlarda (AF, İnme, KAH vs) ise 2.0-3.0 aralığı terapötik değer olarak benimsenmiştir. Bu tedavi aralığı dikkate alınarak INR için 3.5 değerini supratherapötik değer için sınır olarak belirlendi (11). Hastalar geliş anında ölçülen INR değerine göre iki gruba ayrıldı.

Grup I: INR > 3.5

Grup II: INR ≤ 3.5

Ayrıca hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet), başvuru yakınması, varfarin kullanma nedeni, komorbid hastalıklar, birlikte kullandığı diğer ilaçlar, varfarin kullanma süresi, tam kan sayımı, uygulanan tedavi ve girişimler (K1 vitamini ve/veya TDP) ve acil serviste kalma süresi çalışma formuna kaydedildi. Hastalar yaş açısından, 65 yaş altı ve 65 yaş ve üstü diye iki grupta incelendi. Hastaların kanama lokalizasyonları belirlendi.

Hastalar literatür eşliğinde kanama şiddeti bakımından majör ve minör kanama olarak iki şekilde değerlendirildi. Majör kanamalar; batin içi kanamalar, gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları, intrakraniyal kanamalar, genitoüriner kanamalar, pulmoner kanamalar,

intraorbital kanamalar, kompartman sendromu ile birlikte olan kas içi kanamaları, invaziv işlem gerektiren kanamalar, devam eden kanaması olup hemoglobin değerinde 2 gr düşme veya SKB<90 mmHg olan veya anüriye neden olan kanamalar. Minör kanamalar ise burun, dişeti ve cilt-cilt altı kanamaları idi (54).

Acil servisteki tedavi sonrasında hastaların taburculuk, hastaneye yatış, sevk ve ölüm bilgileri kaydedildi.

Verilerin değerlendirilmesinde 'SPSS (Statistical Package of Social Sciences for Windows) 15' Programı kullanıldı. Çalışmamızda veriler normal dağılıma uymadığı ve grup sayısı 2 olduğu için nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmamızın yapıldığı 2007-2010 yılları arasında fakültemiz acil servisine toplamda 93754 hasta başvurusu olduğu ve bunlardan 111 (%0.12)'inin varfarine bağlı kanama neden ile başvurduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan toplam 111 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların 85'inde (%88.4) geliş anında ölçülen INR değerinin >3.5 olduğu (Grup I) görüldü. Kalan 26 hastada (%11.6) geliş anında ölçülen INR değeri ≤ 3.5 (Grup II) idi

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 65.6±11.2 yıl olarak saptandı. Çalışmaya alınan hastaların 56'sı (%50.5) kadın, 55'i (%49.5) erkek idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 18'de verilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p>0.05).

Tablo 18. Gruplara göre hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

	Toplam Hasta n (%)	Grup I n (%)	Grup II n (%)	p
Cinsiyet				
Kadın	56 (50.5)	42 (49.4)	14 (53.8)	>0.05
Erkek	55 (49.5)	43 (50.6)	12 (46.2)	
Yaş (ortalama±SD)	65.6±11.2	66.15±11.82	64.0±9.13	>0.05

Çalışmamızda yaş <65 olan 60 (%54) hasta varken yaş ≥65 olan 51 (%46) hasta vardı. Çalışmaya alınan hastaları yaş grupları bakımından karşılaştırdığımızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Tablo 19. Hastaların 65 yaş sınırına göre dağılımı

Yaş	Toplam Hasta n (%)	Grup I n (%)	Grup II n (%)	P
≥65	51 (46)	36 (42.4)	15 (57.7)	
<65	60 (54)	49 (57.6)	11 (42.3)	>0.05

Hastaların yaşamsal parametrelerinin (ateş, nabız, kan basıncı ve solunum değerleri) gruplara göre dağılımı Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. Hastaların yaşamsal parametrelerinin gruplara göre dağılımı

	<u>Grup I</u> ortanca (min-max)	<u>Grup II</u> ortanca (min-max)	p
Ateş (C°)	36.4 (35-37)	36.3 (36-40)	>0.05
Nabız (atım/dk)	87 (60-177)	88 (68-152)	>0.05
Solunum sayısı (s/dk)	20 (15-28)	20 (14-32)	>0.05
Kan basıncı (mmHg)			
Sistolik kan basıncı	120 (70-180)	120 (90-180)	>0.05
Diastolik kan basıncı	70 (35-100)	70 (50-110)	>0.05

Çalışmamızda en sık varfarin kullanım nedeni olarak 52 (%46.8) hastada kalp kapak replasmanı saptandı. Bu hastaların 37'si (%43.5) Grup I'de iken 15'i (57.7) Grup II'de idi. Varfarin kullanım nedenlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 21'de verilmiştir. Çalışmamızda varfarin kullanma nedenleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark mevcuttu ($p < 0.05$). Ayrıca varfarin kullanma nedenleri ile kanama şiddeti arasında da istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 21. Varfarin kullanma endikasyonlarının gruplara göre dağılımı

	<u>Grup I</u> n (%)	<u>Grup II</u> n (%)	p
Kapak replasmanı	37 (43.5)	15 (57.7)	
Atriyal fibrilasyon	19 (22.3)	7 (26.9)	
İnme/ GİA	10 (11.8)	-	
Koroner arter hastalığı	10 (11.8)	-	<0.05
Pulmoner trombo emboli	2 (2.4)	4 (15.4)	
Derin ven trombozu	4 (4.7)	-	
Periferik arter hastalığı	3 (3.5)	-	

Acil servise başvuru yakınması açısından hastaları incelediğimizde en sık başvuru yakınmasının her iki grup için de kanlı dışkılama olduğunu saptadık. Bu hastaların 35'i (%41) Grup I'de, 11'i (%42) ise Grup II'de idi. Diğer başvuru yakınmalarının gruplar içindeki dağılımı Tablo 22'de verilmiştir. İki grup arasında başvuru yakınması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 22. Grupların başvuru yakınması açısından dağılımı

	Grup I n (%)	Grup II n (%)	p
Kanlı dışkılama	35 (41)	11 (42)	
Kanlı idrar yapma	10 (11.8)	5 (19.2)	
Karın ağrısı	9 (10.6)	2 (7.7)	
Kanlı kusma	9 (10.6)	1 (3.8)	
Bilinç değişikliği	4 (4.7)	3 (11.5)	$p>0.05$
Kanlı balgam	6 (7.1)	-	
Ciltte morluk	7 (8.2)	2 (7.7)	
Burun kanaması	2 (2.4)	2 (7.7)	
Nefes darlığı	2 (2.4)		
Diş eti kanaması	1 (1.2)	-	

Çalışmaya alınan hastaların 79'unda (%71) en az bir yandaş hastalık bulunurken 32'sinde (%28.8) herhangi bir yandaş hastalık yoktu. Grup I'deki hastaların 59'unda (%70) yandaş hastalık tespit edilirken bu oran grup II'dekilerde 20 (%77)'idi. En sık görülen yandaş hastalık %47.7 oranında hipertansiyon olarak saptandı. Bu oran Grup I için %43.5, Grup II için %50'idi. Diğer yandaş hastalıkların gruplara göre dağılımı Tablo 23'de verilmiştir. Çalışmamızda gruplar arasında yandaş hastalık bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). İstatistiksel değerlendirmede yandaş hastalık ile kanama şiddeti arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 23. Yandaş hastalıkların gruplara göre dağılımı

	Grup I n (%)	Grup II n (%)	p
Hipertansiyon	37 (43.5)	16 (50)	
Kalp yetmezliği	18 (21.2)	4 (15.4)	
Koroner arter hastalığı	8 (9.4)	4 (15.4)	
Diyabetes mellitus	10 (11.8)	4 (15.4)	
İskemik SVH	5 (5.9)	5 (19.2)	p>0.05
Kronik obsrükatif akciğer hastalığı	7 (8.2)	1 (3.8)	
Atrial fibrilasyon	1 (1.2)	2 (7.7)	
Kronik böbrek yetmezliği	1 (1.2)	-	
Hipertroidi	1 (1.2)	-	

Hastaların 79'unda (%71.2) varfarin dışında ek ilaç kullanımı mevcuttu. Hastaların 40'ı (%36) varfarinle etkileşebilecek en az bir ilaç kullanıyordu. Bu ilaçların hepsi varfarin etkisini potansiyelize eden ilaçlardı. Varfarinle etkileşim gösterebilecek ilaç kullanımı Grup I'de 29 (%34.1) hastada, Grup II'de 11 (%42.3) hastada saptandı. Varfarinle etkileşim gösterebilecek ilaçlardan en sık kullanılanı aspirin idi (n=33,%29.7). Varfarinle etkileşim gösterebilecek diğer ilaçların gruplara göre dağılımı Tablo 24'de verilmiştir. Varfarin etkisini arttıracak ilaç kullanımı Grup I'de daha fazla olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo 24. Hastaların kullandığı diğer ilaçların gruplara göre dağılımı

	Grup I n (%)	Grup II n (%)	p
Asetil salisilik asit	23 (27.1)	10 (38.5)	>0.05
Trisiklik antidepresan	1 (1.2)	-	>0.05
Serotonin reuptake inhibitörü	4 (4.7)	1 (3.8)	>0.05
Propycil	1 (1.2)	-	>0.05

Hastaların 32'sinin (%37.6) INR değerinin ölçülemeyecek kadar yüksek olduğu tespit edildi. INR değeri ölçülemeyecek kadar yüksek olan hastalar, demografik özelliklerin

değerlendirilmesinde gruplara dahil edilirken ortalama INR değeri belirlenirken değerlendirme dışında bırakıldı. Ölçülebilen en düşük INR değeri 1.16 iken, en yüksek değer 10.2 idi. Ortalama INR değeri 4.73 ± 1.95 olarak saptandı. Grup I'de yer alan ve INR değeri ölçülebilen 53 hastanın ortalama INR değeri 5.74 ± 1.52 iken Grup II'de ortalama INR değeri 2.66 ± 0.67 idi. Grupların ortalama INR değerleri Tablo 25'de verilmiştir. Gruplar arasında INR değerleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.05$). Ölçülen INR değeriyle kanama şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 25. Grupların INR, hemoglobin ve hematokrit değerleri

	<u>Grup I</u> ortanca (min-max)	<u>Grup II</u> ortanca (min-max)	p
INR	5.6 (3.57-10.2)	2.69 (1.16-3.5)	<0.05
Hemoglobin (gr/dL)	8.3 (3.6-15.6)	9.7 (5.4-14.8)	>0.05
Hematokrit (%)	25 (8-45)	29 (16-43)	>0.05
Trombosit (bin/mm ³)	242 (18-575)	230 (45-403)	>0.05

Her iki gruptaki hastaların ortalama hemoglobin, hematokrit değerleri ve trombosit sayısı Tablo 25'de verilmiştir. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 9 ± 2.96 g/dL, hematokrit değeri $\%26.6 \pm 8.58$ ve trombosit değeri 239 ± 91 bin idi. Ortalama hemoglobin ve hematokrit değerlerinin Grup I'de daha düşük tespit edildi. Gruplar arasında başvuru anındaki hemoglobin ve hematokrit ve trombosit sayısı açısından anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p > 0.05$).

Çalışmaya alınan hastaların 100'ünde ($\%90.1$) majör kanama, geriye kalan 11'inde ise ($\%9.9$) minör kanama tespit ettik. Majör kanamalar Grup I'deki hastalarda daha fazla idi. Gruplar arasında kanama şiddeti açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda ortalama hemoglobin değeri majör kanamalarda 8.9 ± 2.9 g/dL, minör kanamalarda 10.6 ± 2.4 g/dL olarak saptandı. Çalışmamızda majör ve minör kanama grupları hemoglobin değerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmazken ($p > 0.05$)

trombosit sayısı ile kanama şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0.05$).

Tablo 26. Kanama şiddetine göre hemoglobın, hematokrit ve trombosit sayısının dağılımı

	<u>Majör kanamalar</u> ortanca (min-max)	<u>Minör kanamalar</u> ortanca (min-max)	p
Hemoglobın (gr/dL)	8.4 (3.6-15.6)	10.9 (5.5-14.5)	>0.05
Hematokrit (%)	26 (8-45)	33 (17-43)	>0.05
Trombosit (bin/mm ³)	238 (77-575)	157 (18-364)	<0.05

Çalışmaya alınan hastaların varfarin kullanma süresinin ortalama 61 ± 78 ay olduğu tespit edildi. Hastaların 81'inde (%73) varfarin kullanma süresi 12 aydan daha uzundu. Varfarin kullanma süresinin ortalaması Grup I'de 62 ± 74 ay iken Grup II'de 57.3 ± 90 ay idi. Varfarin kullanma süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca varfarin kullanma süresi ile kanama şiddeti arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p>0.05$).

Hastaların kanama lokalizasyonuna baktığımızda 55 (% 49.5) hastada GİS belirlendi. GİS kanaması, Grup I'de 43 (%50) hastada, Grup II'de ise 12 (%46) hastada mevcuttu. Kanama lokalizasyonlarının gruplara göre dağılımı Tablo 27'de verilmiştir. Çalışmamızda gruplar arasında kanama lokalizasyon açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 27. Kanama lokalizasyonlarının gruplara göre dağılımı

	Grup I n (%)	Grup II n (%)	p
GİS*	43 (50.6)	12 (46.2)	
Batın içi	12 (14.1)	2 (7.7)	
GÜS**	8 (9.4)	5 (19.2)	
Solunum sistemi	9 (10.6)	-	>0.05
Kas içi	6 (7.1)	2 (7.7)	
İntrakraniyal	4 (4.7)	3 (11.5)	
Nazal	3 (3.5)	2 (7.7)	

*GİS:Gastrointestinal sistem.

**GÜS: Genitoüriner sistem

Acil serviste hastaların 109'una (%98) TDP, 73'üne (%65.8) eritrosit replasmanı uygulandığı tespit edildi. Tüm hasta grubunda ortalama 4.97 ± 3.29 ünite TDP ve ortalama 5.62 ± 2.98 ünite eritrosit replasmanı uygulandığı saptandı. Tedavide K vitamininin toplam 10 (%9) hastaya verildiği ve bu hastaların tamamının Grup I'de yer aldığı saptandı. Verilen tedavilerin gruplara göre dağılımı Tablo 28'de verilmiştir. Gruplar arasında uygulanan taze donmuş plazma replasmanı, eritrosit replasmanı ve K vitamini açısından istatistiksel fark saptanmazken ($p>0.05$), verilen tedavi (TDP ve eritrosit miktarı) ile kanama şiddeti arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0.05$).

Tablo 28. Verilen tedavilerin gruplara göre dağılımı

	Grup I ortanca (min-max)	Grup II ortanca (min-max)	p
Plazma (ünite)	5.39 (1-18)	3.56 (1-10)	>0.05
K vitamini (ampül)	1 (1-2)	-	>0.05
Eritrosit (ünite)	5.63 (1-20)	5.57 (1-11)	>0.05

Hastaların acil servisteki gözlem süresi ortalama 43.41 ± 28.74 saat idi. Grup I'deki hastaların ortalama 43.7 ± 29.2 saat, Grup II'dekilerin ise ortalama 42.3 ± 27.7 saat acil serviste

kaldığını saptadık. Çalışmaya alınan hastaların 81'inin (%73) acil serviste 24 saatten daha fazla kaldığı saptandı. Acil serviste 24 saatten fazla kalan hastaların 62'si (%76.5) Grup I'de, 19'u (%23.5) Grup II'de idi. Gruplar arasında acil serviste kalma süresi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Acil serviste kalma süresinin majör kanamalı hastalarda ortalama 46 ± 28.8 saat, minör kanamalı hastalarda ortalama 18.8 ± 8.9 saat olduğu tespit edildi. Kanama şiddeti ile acil serviste kalma süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0.05$).

Kanamama lokalizasyonuna göre ortalama acil serviste kalma sürelerine bakıldığında GİS kanamaları ortalama 56.4 ± 30 saat ile ilk sırayı alırken, diğer sistem kanamaları ve acil serviste kalma süreleri ayrıntılı olarak Tablo 29'da verilmiştir.

Tablo 29. Acil serviste kalma sürelerinin kanama lokalizasyonlarına göre dağılımı

Kanamama lokalizasyonları	Acil serviste kalma süreleri (saat) ortalama \pm SD
GİS	56.4 ± 30
Batın içi	36.9 ± 30
Solunum sistemi	37.9 ± 22
GÜS	29.1 ± 10
Kafa içi	29.7 ± 22
Cilt altı	22.6 ± 13
Nazal	17.2 ± 8

Hastaların tedavi sonrasında ki klinik sonuçlarına baktığımızda; 111 hastadan 80'inin (%72) acil servisten taburcu edildiğini, 29'unun (%26) hastaneye yatırıldığını, 1'inin (%0.9) öldüğünü ve 1'inin (%0.9) ise başka hastaneye sevk edildiğini saptadık. Hastaların gruplara göre ilgili servislere yatış oranları Tablo 30'da verilmiştir. Tedavi sonrasında acil servisten taburcu olan hastalardan 72'sinin (%90) majör kanamalı hastalar olduğunu saptadık. Çalışmaya alınan hastalar yatış yapılan servis açısından değerlendirildiğinde en fazla yatışın 7 (%24) hasta ile, dahiliye servisine olduğunu tespit ettik. Gruplar arasında tedavi sonrasında ki klinik sonuçları ve yatış yapılan servisler açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 30. Hastaların tedavi sonrası klinik sonuçları ve yatış yapılan servisler

	Grup I n (%)	Grup II n (%)	p
Yatış	19 (22.4)	10 (38.5)	>0.05
Taburcu	64 (75.3)	16 (61.5)	>0.05
Nakil	1 (1.2)	-	>0.05
Ölüm	1 (1.2)	-	>0.05

5. TARTIŞMA

Varfarin birçok hastalığın tedavisinde ve önlenmesinde tüm dünyada yaygın kullanılan tek oral antikoagülandır. Dar terapötik indekse ve bireyler arası doz cevabı değişkenliğine sahiptir (71). Antikoagülan tedavinin en önemli komplikasyonu ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabilen kanamalardır. Bu nedenle antikoagülan tedavinin bilinçli ve akılcı yöntemlerle yapılması yaşamsal öneme sahiptir.

Varfarine bağlı kanama insidansı literatürde tam olarak belirlenememiştir (72). Fakat birçok çalışma da fatal kanama insidansı %1 olarak belirtilmektedir. Benzer şekilde majör ninör kanama insidansları arasında da belirsizlik vardır. Bunun en önemli nedeni kanama şiddetinde majör-minör ayırımında kesin kriterlerin olmayışıdır. Bu günümüzde önemli bir klinik sorun olmaktadır (72). Kanama insidansı ile ilgili varfarin tedavisi yeni başlanmış 579 hastanın 1 yıllık takibi ile yapılan bir çalışmada, majör kanamanın kümülatif insidansı %7 olarak bulunmuş (73). Bizde çalışmamız süresince acil tıp kliniğine yapılan toplam 93754 hasta başvurusu içinde varfarin kullanımına bağlı kanama yakınması olan hasta oranını %0.12 olarak tespit ettik.

Varfarin komplikasyonları ile yaş arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar vardır. Varfarin yüksek dozuna bağlı oluşabilecek kanama komplikasyonları her yaşta görülebilse de daha çok 50 yaş üstünde görülmektedir. Landefeld ve ark. varfarin tedavisi başlanarak ayaktan takip edilen 562 hasta ile yaptıkları çalışmada ileri yaştaki hastaların 3.2 kat majör kanama riski olduğu bildirmişlerdir (74). Wallvik J ve ark. Kuzey İsveç'te 5 yıllık periyotta takip ettikleri 2701 hastada meydana gelen 195 majör kanama vakasını inceledikleri çalışmasında 60-69 yaş arası hastalarda 2.9 kat, 70-79 yaş arası hastalarda 4.8 kat, 80 yaş ve üzeri hastalarda 6.6 kat artmış kanama riskinin bulunduğunu raporlamışlardır (75). Biz çalışmamızda kanama komplikasyonu ile yaş arasında istatistiksel anlamda ilişki saptayamadık.

Baydın ve ark. yapmış oldukları çalışmada kanamalı hastaların yaş ortalamasını 59.1 yıl olarak bildirmişlerdir (76). Biz çalışmamızda yaş ortalamasını 65.6 ± 11.2 yıl olarak saptadık. Yaşla artan kanama riskinin en önemli nedeni olarak yaşla birlikte yandaş hastalıkların bulunması ve dolayısıyla ek ilaç kullanımının artması sayılabilir. Ayrıca aterosklerotik hastalıkların (inmeler, iskemik kalp hastalıkları gibi) ileri yaş döneminde görülme sıklığı da göz önüne alındığında yaşın ne kadar önemli bir parametre olduğu anlaşılmaktadır.

INR değeri supratherapötik aralıktaki olan hastalar ile ilgili yapılan bir çalışmada erkek hastaların oranı %47.4 olarak belirtirken (77), başka bir çalışmada ise kadın hastaların oranı %46 olarak belirtilmiştir (78). Yapılan alışmalar cinsiyetin varfarine bağlı kanamalarda bağımsız risk faktörü olduğunu ileri sürmektedirler (79,80). Çalışmamızda kadın hasta oranı % 50.5 olarak bulunmuştur. Biz alışmamızda da cinsiyetin kanama üzerine etkisini saptayamadık.

KontROLSÜZ hipertansiyon varfarin kullanımını için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Antikoagülan ile ilişkili intrakraniyal kanamalarda artmış kan basıncı (sistolik kan basıncı >160mmHg) risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (81). Konu ile ilgili yapılmış bir çalışmada, kanamalı hastalarda sistolik kan basıncının 140 mmHg'nin üzerine çıktığı durumlarda hastalarda kanama riskinin arttığını saptamıştır (74). Ancak biz çalışmamızda bunu ortaya koyamadık.

Çalışmamızda ki varfarin kullanım endikasyonu oranlarına bakıldığında hastaların ağırlıklı olarak kardiyak bir nedenden dolayı (protez kalp kapağı, atriyal fibrilasyon gibi) varfarin kullandığını gözlemledik. Benzer şekilde yapılmış çalışmalarda da en sık kullanım endikasyonunu AF olarak bildirilmiştir (78,82).

Varfarine bağlı kanamalar farklı yakınmalarla karşımıza çıkabilmektedir. Varfarin kullanan 65 yaş üzeri hastalar üzerinde yapılan ileriye dönük bir çalışmada, hastalarda başvuru yakınmasının en fazla GİS kanamalarına bağlı olduğu belirtilmiştir (83). Ayrıca bu hastalarda deri nekrozu, ekimoz, subkonjunktival kanama, dişeti kanaması, hematemez, melena ya da hematüri gibi yakınmaların da görülebildiği bildirilmiştir (67,84). Biz alışmamızda hastaların en sık GİS'e bağlı kanama yakınmasıyla başvurduklarını saptadık.

Makris ve ark. hipertansiyon, geçmişe ait GİS kanama öyküsü, önceki serebrovasküler olay varlığını kanama açısından yüksek risk oluşturduğunu ifade etmişlerdir (85). Benzer şekilde bir başka çalışmada GİS kanama öyküsünün majör kanama riskini 2.9 kat, atriyal fibrilasyon varlığının majör kanama riskini 2.2 kat artırdığını bildirilmiştir (74). Levine ve ark. ise (86) majör kanamanın iskemik serebrovasküler hastalık ve venöz tromboembolizmi bulunan hastalarda özellikle belirgin olduğunu ve en önemli risk faktörlerinin hipertansiyon, ülser, kanser, önceki cerrahi müdahaleler olduğunu ifade etmişlerdir. Bizim alışmamızda en sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (%45), kalp yetmezliği (%12.6), KAH (%12.6), diyabet (%10.8) olarak saptadık. Eşlik eden hastalığı olan hasta grubunun kanama açısından daha riskli olmasının nedeninin de çoklu ilaç kullanımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu hastalar hem yeterince bilgilendirilmeli hem de düzenli aralıklarla izlenmelidir.

Varfarinin etkinliğini artıran ilaç kullanımı kanama riskini artıran diğer önemli bir faktördür. Bununla birlikte yiyecekler, varfarinin bağırsaktan emilimini, albümine bağlanmasını, karaciğerde metabolizmasını etkilemektedir (87). Yapılan bir çalışmada; varfarine bağlı kanama gelişmesinde %43 oranında ilaç etkileşimlerinin rol oynadığı belirtilmiştir (88). Çalışmamızda ki olguların 46 (%41.4)'sı antiagregan, SSRI, TCA gibi varfarinin etkisini arttıracak en az bir ilaç kullanmaktaydı. Olgularımızın en fazla kullandığı ilaç aspirin, NSAİİ, antihipertansif ilaçlar ve digoksendi. Zhang (89) yaptığı çalışmada varfarin ve sefalosporinlerin birlikte kullanımının tek başına varfarin kullanımına göre artmış kanama riski oluşturduğu saptanmış, ancak benzer ilişki nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar/siklooksijenaz-2 inhibitörleri, amiodaron, fenofibratla beraber kullanımda saptayamadıklarını belirtmiştir. Digoksin trombositopeniye neden olarak kanamayı arttırabilmektedir (67). Çalışmamızda digoksin kullanımı yüksek oranda olmasına rağmen sadece 2 olgumuzda trombositopeni vardı. Ancak bunun digoksine bağlı trombositopeni olduğu kesin olarak ortaya konamamıştır. Çalışmamızda varfarinin etkisini arttıracak en az bir ilaç kullanan hastaların 45 (%91.8)'i majör kanama, 2 (%4.2)'si minör kanama ile başvurduğunu saptadık.

Varfarinin farmakokinetik yapısı karmaşıktır ve istenilen seviye olan 2-3 arasında INR'nin idamesi için sıkı takip gerekir. INR değeri bireyler arasında %60 oranında, aynı bireyde farklı zamanlarda ölçüldüğünde %11 oranında değişkenlik gösterebileceği ve bununla yaş, cinsiyet, kullanılan ilaçlar ve varfarin kullanıcısının genetik yapısı ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (90). Bu rakamlardan da anlaşılacağı üzere hedef INR'yi sağlamak tüm dünyada çözülemeyen bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte bazı çalışmalar varfarine bağlı koagülopatisi olan ancak kanaması olmayan vakaların takibinde kanama riski açısından yüksek INR'nin belirteç olarak kullanılmasını tavsiye etmektedir (91,92). Konu ile ilgili çalışmalarda, varfarin kullanan hastalarda, INR düzeyindeki artış ile kanama riski arasında doğrudan bir ilişki bulunduğunu ve INR değeri 5'in üzerine çıktığında bu riskin daha da arttığını bildirmişlerdir (67,93). Biz çalışmamızda varfarine bağlı kanamaların supratherapötik INR değeri olanlarda daha fazla olduğunu saptadık.

Bir başka çalışmada INR değeri ile kanama komplikasyonu arasında lineer bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (94). Çalışmamızda ki hastaların 26 (%23.4)'sında INR değeri istenilen düzeyde olmasına rağmen kanamanın görülmesi, kanamanın tek başına varfarine bağlı olmadığını yandaş hastalık ve bunlara bağlı ek ilaç kullanımının kanamadan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde INR düzeylerinin kanama şiddeti ile ilişkisinin zayıf olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Denizbaşı ve ark. (91) kanamanın ciddiyeti ile INR düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edemediklerini bildirmişlerdir. Benzer şekilde bir başka çalışmada protrombin zamanı hedeflenen terapötik aralıkta olsa bile majör kanamanın sıklıkla oluştuğunu ve majör kanama veya kanama oranı ile antikoagülan etki arasında açık bir bağlantı olmadığını ileri sürmüşlerdir (86). Yapılan başka bir çalışmada ise varfarin kullanan hastalarda majör hemoraji oranı %1-12 olarak bildirilmiştir (82). Çalışmamızda varfarin kullanan 111 hasta da majör kanama oranının (% 90.1), minör kanamalara (% 9.9) göre daha yüksek olduğu saptadık.

Majör kanama komplikasyon oranlarımızın yurt dışında ki çalışmalara göre daha yüksek olmasının sebebi sosyokültürel farklılıklar ve INR takibindeki aksamalardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca ilaç uyumsuzluklarının, alta yatan yandaş hastalıklarla bunlara bağlı olarak çoklu ilaç etkileşimlerinin ve bazı laboratuvar hatalarının da bu farklılığın oluşmasında birer faktör olabileceğini de düşünmekteyiz.

Varfarin tedavisine bağlı gelişen kanamalar, antikoagülan tedavi başlanılmasından sonraki farklı zaman dilimlerinde ortaya çıkabilmektedir. Özellikle ilk 1 ay içinde meydana gelen kanamanın INR düzeyinden ziyade hastanın kişisel özelliklerine bağlı olabileceği belirtilmiştir (95). Bu dönem de meydana gelen majör kanama oranı %1.3 olarak bildirilmiştir (93). Ayrıca varfarin başladıktan sonra INR değerlerinin terapötik aralıkta olması için bir süre geçmekte ve bu süre zarfında INR değerleri subterapötik ya da supratherapötik aralıkta saptanmaktadır. Kalra ve ark. AF nedeniyle varfarin kullanan ve yüksek inme riski taşıyan 167 hastada yaptıkları çalışmalarında INR<2.00 olan hastaların oranı %25, 2.0-3.0 arası hastaların oranı %66, >3.0 olan hastaların oranı %9 olduğu, günlük pratikte ise INR<2.0 olan hastaların oranı %26, INR 2.0-3.0 olan hastaların oranı %61, INR>3.0 olan hastaların oranı %13 olarak tespit etmişlerdir (96). John ve ark. çalışmalarında kanamaların çoğunun, antikoagülasyona başlanılmasından sonraki ilk 90 günde oluştuğunu göstermişlerdir (97). Buna karşın, bizim çalışmamızda varfarine bağlı kanama komplikasyonunun, %73'lük bir çoğunlukla, 12 aydan daha uzun süreli varfarin kullanım öyküsü olan hastalarda görüldüğü saptadık.

Bir yıldan sonraki dönemde artan kanama komplikasyon oranı, varfarin kullanıcısı hastaların hayatlarının herhangi bir döneminde bu durumla karşılaşma riski taşıdığını göstermektedir. Bu farklılığın sebebi, ülkemizin sosyal yapısından, sıkı takip gerektiren bu ilacın kontrol sürelerinin hastalar tarafından uzatılarak ihmal edilmesinden kaynaklanabileceği düşünmekteyiz.

Varfarine bağlı kanamalar beyin, gastrointestinal sistem veya genitoüriner sistemi de içeren herhangi bir doku veya organda ortaya çıkabilir. Yapılmış olan çalışmalarda en sık kanama bölgesinin gastrointestinal sistem olduğu bildirmişlerdir (83,91). Bir diğer çalışmada ise varfarine bağlı kanama komplikasyonunun en sık intrakraniyal bölgede görüldüğünü ileri sürmüşlerdir (86). Çalışmamızda kanamanın en sık gastrointestinal sistemde (%49.5) sonrasında sırayla batın içinde ve solunum sisteminde olduğunu gözlemledik. Çalışmamız kanama lokalizasyonu olarak literatürle uyumludur.

Rehberlerde varfarine bağlı kanama komplikasyonu bulunan hastaların tedavisinde ilacın kesilmesi, K vitamini, taze donmuş plazma veya protrombin kompleks konsantresi verilmesi önerilmektedir (67). Varfarine bağlı koagülopatili hastalarda uzamış INR düzeyleri için K vitamini etkili bir tedavi olarak önerilmekte olup kanaması olmayan hastalarda düşük doz oral K vitamininin INR düzeylerini genel terapötik sınırlar içerisine hızlı ve güvenilir bir şekilde getirdiği ifade edilmektedir (95). Garcia ve ark. varfarine bağlı koagülopatisi olan hastaların sadece %8.7'sine K vitamini uyguladıklarını ve hastaların %50'sine konservatif izlem yaptıklarını bildirmişlerdir (193). Ayrıca major kanaması olan hastalarda intravenöz K vitamini ve TDP tedavisi önerilmektedir (95).

INR yüksekliğini gidermek üzere yapılan tedavi yaklaşımları da çalışmamızda incelenmiş olup, hastalara K vitamininden ziyade taze donmuş plazma verilmesinin tercih edildiği saptandı. Dentali ve ark. majör veya hayatı tehdit edici kanamalı hastalarda intravenöz K vitamini ve koagülasyon faktörleri verilmesini önermişler ancak en uygun doz ve koagülasyon faktör tipi konusunda kesin bir bildirimde bulunmamışlardır (92). Makris ve ark. varfarine bağlı koagülopati nedeniyle yoğun bakımda takibi yapılan hastalarda taze donmuş plazma ve pıhtılaşma faktör konsantrelerinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında pıhtılaşma faktör konsantrelerini daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (98). Çalışmamızda hastaların 109 (%98)'una ortalama 4.97 ± 3.29 ünite taze donmuş plazma, 10 (%9)'una K vitamini verildiği saptandı. Bunun yanında düşük hemoglobin değerlerine sahip 73 (%65.8) olguya endikasyonu dahilinde eritrosit replasmanı yapıldığı tespit edildi.

Yapılan bir çalışmada varfarin aşırı antikoagülasyonu olan hastaların %69'unun acil serviste 24 saatten daha az kaldığını ve hastaların %17.2'sinin ilgili kliniklere yatırıldığını belirtilmiştir (91). Hastalarımızın acil serviste kalma süresi ortalama 43.41 ± 28.74 saat olarak saptanmıştır. Ünverir ve ark. çalışmalarında hastaların %85'inin takip ve tedavisinin acil serviste yapıldığını belirtmektedirler (99). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %27'sinin acil serviste 24 saatten az kaldığı, %73'nün takip ve

tedavisinin acil serviste yapıldığını tespit ettik. Çalışmamızda ise hastaneye yatış oranımız %26.1 idi.

Varfarin tedavisi uygulanan hastaların eğitilmesi, sık ve düzenli INR kontrolü yapılması ve birlikte ek ilaç uygulanması söz konusu olduğunda, kanama komplikasyonunu artırabilecek ilaçlardan kaçınılması majör kanama sıklığını azaltabilir. Varfarine bağlı kanama komplikasyonunun acil serviste başarıyla tedavi edilmesi acil servislerin önemini ortaya koyan bir bulgu olarak kabul edilebilir. Ülkemizde varfarin kullanan hastaların klinik özelliklerini ve kanama oranlarını tanımlamak için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 3 yıllık süre içinde Acil servise yapılan başvurular arasında varfarine bağlı kanama şikayetiyle yapılan başvuruların sıklığını %0.12 olarak tespit ettik.
2. Hastaların yaş ortalaması 65.6 ± 11.2 yıl iken K/E oranı 56/55 idi.
3. Varfarin kullanımının en sık nedeni olarak kalp kapak replasmanı tespit edildi.
4. Varfarin kullanma nedeni ile kanama şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmadı
5. Acil servise en sık başvuru yakınmasının kanlı dışkılama olduğu saptandı
6. Tüm hastalar içerisinde en sık yandaş hastalık olarak hipertansiyon tespit edildi
7. Hastaların % 71.2'sinde varfarin ile etkileşim gösterebilecek ilaç kullanımı mevcuttu.
8. Varfarin ile etkileşim gösterebilecek ilaçlardan en sık kullanılanı aspirindi
9. Varfarine bağlı kanamayla başvuran hastalarda ölçülebilen en küçük INR değeri 1.16 iken ölçülebilen en yüksek değer 10.2 idi.
10. Çalışmamızda gruplar arasında INR değeri açısından anlamlı fark tespit edilirken ölçülen INR değeri ve kanama şiddeti arasında fark saptanmadı.
11. Hastaların ortalama varfarin kullanma süreleri 61 ± 78 ay idi.
12. Hastalarda tespit edilen en sık kanama lokalizasyonu Gastrointestinal sistemdi.
13. Çalışmamızda INR değerleri subterapötik aralıkta olmasına rağmen varfarine bağlı kanama gelişen hastalar gözlemlendi. Buradan yola çıkarak varfarine bağlı kanamalarda supratherapötik INR değerinin tek başına bir kriter olamayacağını bunun yanında ek faktörlerinde kanamaya eğilimi arttırabileceğini tespit ettik

7.KAYNAKLAR

1. Campbell HA, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease:IV. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. J Biol C 1941;138:21-33.
2. Kayaalp O, editör. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. baskı. Ankara; Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2005. syf. 490-502.
3. Cawson RA, Spector RG, Skelly AM. Basic Pharmacology and Clinical Drug Use in Dentistry. 6th Ed.1995.
4. Taşkiran D, Hemostaz Mekanizmaları. Türkiye Klinikleri Journal of Medicine Sciences 2005; 1(26):1-8
5. Solakoğlu (Aydın) Z. Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması. Tıbbi Fizyoloji, Guyton & Hall, Çeviri, 10.Baskı, İstanbul: Nobel Kitap Kitabevleri, 2003: 281-286.
6. Mercan S. Warfarin kullanan bireylerin eğitim gereksinimi. Yayınlanmış Yüksek lisans tezi İstanbul.2010
7. Töbü M. Antikoagülan Tedavi. Türk Hematoloji Derneği 5. Hematoloji İlk Basamak Kursu.2006. http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/5_IBK_09.pdf. (erişim tarihi:ocak 2012)
8. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American college of chest physicians evidencebased clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):160-98.
9. Crawford HM, editor. Current Kardiyoloji Tanı ve Tedavi. İçinde Asinger RW, Taylor RD. Kalp Hastalıklarında Kronik Antikoagülasyon. 2nd ed. İstanbul:Güneş Kitabevi; 2006:28: 418-419
10. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. Nutr Rev 1999; 57(9 Pt 1):288-96.
11. Ronald Regan UCLA Medikal center. Anticoagulant management program and guidelines 2008:1-15
12. Atasoy EM. İnme Tedavisinde Warfarin Başlanan Hastaların CYP2C9 Genetik Değişkenliği ve Warfarin Tedavisi Üzerine Etkileri. Yayınlanmış uzmanlık tezi.2008
13. Dökmeci İ. Farmakoloji-İlaçlar ve Etkileri. İstanbul: Alfa Yayınları; 2007.syf. 369-375.
14. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic&Clinical Pharmacology. Basic pharmacology of the anticoagulant drugs. 11.th ed. China: McGraw-Hill Medical; 2009.

15. Müderrisoğlu H, Yıldırım A. Kalp Kapak Hastalıklarında Güncel Sorunlar. İçinde Müderrisoğlu H, Sezgin T. Kapak Hastalıklarında Antitrombosit ve Antikoagulan Kullanımı. Ankara: Form Reklam; 2006.
16. Ünal S, çeviri editörü. Warfarin Cecil Textbook of Medicine. 22. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2000:1027-1028.
17. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: ACCP Evidence Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. 2008.
18. Görenek B. Atriyal Fibrilasyon Tedavi Kılavuzu Türk Kardiyol Derneği Arşivi 2010, Supplementum 4.S:5-49
19. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian intervention randomized control of rate in atrial fibrillation trial (AIRCRAFT). J Am Coll Cardiol 2003;41:1697–1702.
20. Upadhyay GA, Choudhry NK, Auricchio A, Ruskin J, Singh JP. Cardiac resynchronization in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol 2008;52:1239–1246
21. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2007;4:CD005049.
22. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352:225–237.
23. Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010;21:597–605.
24. Türk Kardiyoloji Derneği AF Klavuzu. Türk kardiyoloji derneği arşivi 2010 supplement 4. s:13-15.
25. Gasparini M, Auricchio A, Metra M, Regoli F, Fantoni C, Lamp B, Curnis A, Vogt J, Klersy C. Long-term survival in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: the importance of performing atrio-ventricular junction ablation in patients with permanent atrial fibrillation. Eur Heart J 2008;29:1644–1652.

26. Hatano S. Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. Bull World Health Organ 1980, 58:113-130.
27. Shin-Sang Chung, Louis R Caplan. Neurovascular Disorders in Christopher G Goetz, Eric J Pappert, Textbook of Clinical Neurology. W.B. Saunders company. London, 1999:907-32.
28. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability the contribution of risk factors: Global burden of the disease study. Lancet 1997;349:1436-42
29. Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet 1992; 339:342-347
30. Kumral E. (Editör) Akut iskemik İnme, Bölüm 1, Argos yayıncılık, 2003, sayfa 14-22.
31. Seidl K, Hauerv B Sschwick N et al. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter, Am J Cardiol, 1998;82:580-583.
32. Saour JN, Sieck JO, Manno LA, Gallus AS: Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med 1989; 322:428-432.
33. Jose Biler, Betsy B.Love. İskemik Cerebrovascular Disease in Walter G Bradley, Robert B Daroff, Gerald M Fenichel, C David Marsden, Neurology Clinical Practice. Third edition, Butterworth-Heinemann. Boston, 2000:1125-1166.
34. Ralph L Sacco, Danilo Toni, JP Mohr. Classification of İskemik Stroke in Henry J, Barnet M, JP Mohr, Bennett M Stein, Frank M Yatsu, Stroke. Third edition, Churchill Livigstone, 1998:341-355.
35. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. Neurology 1982;32:871-876.
36. Hacke, W. , Kaste, M., Fieschi, C., et al. İntravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS), JAMA, 1995;274:1017-1025.
37. The National İnstitute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-1587.
38. B.M. Coull, L.S. Williams, L:B: Goldstein, J.F.Meschia, D. Heitzman, S. Chaturvediet al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: Report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association. Neurology 2002;59;13-22.
39. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Çeviri Editörü: Murat Emre. 8. Baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2005: p. 697

40. Martindale: The complete drug reference. Thirty fifth edition, edited by Sean C Sweetman. Cardiovascular Drugs; Warfarin Sodium, 2007; 1281- 1288.
41. Griffin B, Topol E. Editör. Kardiyavasküler Hastalıklar. 2 baskı. Ankara. Güneş Tıp Kitabevleri 2007. S:3-26.
42. The ISIS-2 Investigators. randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17, 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second international Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988;2:349-360
43. Demir M, Erdemli B, Kurtoğlu M, Öngen G. Editör. Ulusal venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Klavuzu 2010. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi.
44. Devecioğlu Ö, Dündar S, Demir M, Karadoğan İ (Eds). Tromboz El Kitabı. Türk Hematoloji Derneği Yayınları 2004, Ankara.
45. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009;10(Ek 11):1-46.
46. Öngen G, Yılmaz A, Cirak AK, Ersoy CY, Erden F, Altıntaş F, et al. Venous thromboembolism risk and thromboprophylaxis among hospitalized patients:data from the Turkish arm of the ENDORSE study. Clin Appl Thromb/Hemost 2010, e-pub.
47. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular Heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular Heart disease. Eur Heart J 2003;24:1231–1243.
48. Kalp kapak hastalığı ESC tedavi klavuzu. Türk Kardiyol Dern Arşivi Supplementum 3, 2007s:128-160.
49. Bermejo J, Odreman R, Feijoo J, Moreno MM, Gomez-Moreno P, Garcia- Fernandez MA. Clinical efficacy of Doppler-echocardiographic indices of aortic valve stenosis: a comparative test-based analysis of outcome. J Am Coll cardiol 2003;41:142–151.
50. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Whitney Lytle B, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. ACC/AHA 2006 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 (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease)

- developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1–e148.
51. Gherli T, Colli A, Fragnito C, Nicolini F, Borrello B, Saccani S, D'Amico R, Beghi C. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. *Circulation* 2004;110:496–500.
 52. Laplace G, Lafitte S, Labeque JN, Perron JM, Baudet E, Deville C, Roques X, Roudaut R. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1283–1290.
 53. Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, Singer DE, Skates SJ. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med* 2001;135:393–400.
 54. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced overanticoagulation. *Br J Haematol* 2001;114:271–280.
 55. Massel D, Little SH. Risks and benefits of adding antiplatelet therapy to warfarin among patients with prosthetic Heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:569–578.
 56. Torn M, Rosendaal FR. Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol* 2003;123:676–682.
 57. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423-428
 58. Campbell P, Roberts G, Eaton V, et al. Managing warfarin therapy in the community. *Aust Prescriber* 2001; 24: 86-89.
 59. Van der Meer FJM, Rosendaal FR, Vanderbroucke JP, et al. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1557-1562.
 60. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline Supplement Anticoagulation therapy supplement 2003. Available at: www.icsi.org (accessed Feb 2004).
 61. Ansell J, Dalen J, Bussey H, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119: 22S-38S.

62. Roche Products. Konakion. Australian product information. Sydney: Roch Products Pty Ltd, 12 February 1998 (tablets and MM ampoules); 18 October 2000 (MM Paediatric).
63. Soedirman JR, De Bruijn EA, Maes RA, et al. Pharmacokinetics and tolerance of intravenous and intramuscular phylloquinone (Vitamin K1) mixed micelles formulation. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 517-523.
64. Slattery DE, Pollack CV. Anticoagulants, antiplatelet agents and fibrinolytics. In: Tintinalli J, Kelen GD, Stabczynski JS, editors. *Emergency medicine: a comprehensive study guide*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.p.1500-1508.
65. Crowther MA, Douketi JD, Schnurr T, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin-associated coagulopathy: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 251-254.
66. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
67. Slattery DE, Pollack CV. Anticoagulants, antiplatelet agents and fibrinolytics. In: Tintinalli J, Kelen GD, Stabczynski JS, editors. *Emergency medicine: a comprehensive study guide*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.p.1500-1508.
68. Çelebi H. Plazma Ürünleri Ve Transfüzyon Endikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(36):62-4.
69. Dökmeçi İ. Farmakoloji-İlaçlar ve Etkileri. İstanbul: Alfa Yayınları; 2007 syf. 369-375.
70. Baykal Y. Antitrombik Tedavi GATA Basımevi 2002:s615.
71. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1633-52.
72. J P Hanley. Warfarin reversal. *J Clin Pathol*. 2004 Nov;57(11):1132-9.
73. MacMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of Major Hemorrhage for Outpatients Treated with Waarfarin. *J Gen Intern Med* 1998;13:311-6.
74. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: Incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144-52.
75. Wallvik J, Sjölander A, Johansson L, Bjuhr Ö, Jansson JH. Bleeding complications during warfarin treatment in primary healthcare centres compared with anticoagulation clinics. *Scand J Prim Health Care* 2007;25(2):123-8.

76. Baydın A, Nargıs C, Karataş D, Güven H, Doğanay Z, Yardan T. Retrospective evaluation of patients used warfarin admitted to emergency department Turk J Emerg Med 2006;6(2):56-59.
77. Visser LE, Bleumink GS, Trienekens PH, Vulto AG, Hofman A, Stricker BH. The risk of overanticoagulation in patients with heart failure on coumarin anticoagulants. Br J Haematol 2004;127:85-9.
78. Koo S, Kucher N, Nguyen PL, Fanikos J, Marks PW, Goldhaber SZ. The effect of excessive anticoagulation on mortality and morbidity in hospitalized patients with anticoagulant-related major hemorrhage. Arch Intern Med 2004;164:1557-60.
79. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. Chest 2006; 130(5):1390-6.
80. Lindh JD, Holm L, Dahl ML, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. J Thromb thrombolysis 2008;25(2):151-9.
81. Andrew A. Wong, Stephen J. Read. Early changes in physiological variables after stroke. Ann Indian Acad Neurology 2008;11:207-2.
82. Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, Kucher N, Goldhaber SZ. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. Am J Cardiol 2005;96:595-8.
83. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A Multicomponent Intervention To Prevent Major Bleeding Complications in Older Patients Receiving Warfarin. Ann Intern Med 2000;133:687-95.
84. Anderson IB. Warfarin and related rodenticides. In: Olson KR, editor. Poisoning and drug overdose. USA: Appleton and Lange; 2004. p. 378-80.
85. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. Br J Haematol 2001;114:271-80.
86. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. Chest 2004;126:287-310.
87. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. Chest 2006; 130(5):1390-6.
88. Ouirke W, Cahill M, Perera K, Conway J. Warfarin prevalence, indication for use and haemorrhagic events. Irish Med J 2007; 100(3):402-4.

89. Zhang K, Young C, Berger J. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk of hemorrhage including drug-drug and drug-disease interactions. *J Manag Care Pharm* 2006;12(8):640-8.
90. Van Geest-Daalderop JH, Péquériaux NC, van den Besselaar AM. Variability of INR in patients on stable long-term treatment with phenprocoumon and acenocoumarol and implications for analytical quality requirements. *Thromb Haemost* 2009;102(3):588-92.
91. Denizbaşı A, Ünlüer EE, Güneysel O, Eroğlu S, Koşargelir M. Complications of warfarin therapy and the correlation of the outcomes with international normalized ratio levels. *Eur J Emerg Med* 2006;13:47-8.
92. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost* 2006;4:1853-63.
93. Garcia DA, Regan S, Crowther M, Hylek EM. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:804-8.
94. Ridker, PM, Goldhaber, SZ, Danielson, E, et al Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348,1425-1434
95. Dentali F, Crowther MA. Management of excessive anticoagulant effect due to vitamin K antagonist. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;266-70.
96. Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ* 2000;320(7244):1236-9.
97. John F, Nicole G, Ravi S, Samuel Z. Major Bleeding Complications in a Specialized Antikoagulation Service. *Am J Cardiol* 2005; 96: 595-598.
98. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency Oral Anticoagulant Reversal: The Relative Efficacy of Infusions of Fresh Frozen Plasma and Clotting Factor Concentrate on Correction of the Coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77:477-80.
99. Ünverir P, Dağ T, Peynirci H, Demir E, Canbay C, Kaya A, Yanturali S. An analysis of bleeding complications related to warfarin in the emergency department. *Turk J Emerg Med* 2006;6(3):117-121.