



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

**PANDEMİDEKİ TAM KAPANMA DÖNEMİNİN DIŞKAPI
YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
ANTİKOĞULAN KULLANAN HASTALARIN INR DÜZEYİNE
ETKİSİ**

Dr. Esmā KİREÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

**PANDEMİDEKİ TAM KAPANMA DÖNEMİNİN DIŞKAPI
YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN
ANTİKOAGULAN KULLANAN HASTALARIN INR DÜZEYİNE
ETKİSİ**

Dr. Esmā KİREÇ

**Tez Danışmanı
Başasistan Uzm. Dr. Özlem SUVAK**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Tezimin başından sonuna kadar bütün aşamalarında bana rehberlik eden ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi ve deneyimlerini benimle paylaşan, daima motive eden, ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Başasistan Uzm. Dr. Özlem SUVAK'a,

Asistanlık eğitimimiz süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığımız, hekimlik adına her zaman ufkumuzu genişletip örnek olan saygıdeğer hocalarımız Prof. Dr. Süleyman GÖRPELİOĞLU ve klinik sorumlumuz Prof. Dr. Cenk AYPAK'a, eğitimimiz sırasında bilgi ve becerilerini bizimle paylaşan tüm değerli hocalarımız ve klinik tecrübelerinden faydalandığımız uzmanlarımıza,

Tez sürecimde her türlü desteklerinden dolayı Asist. Dr. Nurcan DOĞAN'a, Asist. Dr. Nazan ATALAY'a, Asist. Dr. Sema GELDİ'ye, Asist. Dr. Derman EKER'e ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum diğer asistan doktor arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, bana inanan ve güvenen, hayatımın her anında desteklerini hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esma KİREÇ

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TROMBOZ	3
2.1.1. Tromboz Tanısı ve Pıhtılaşma Faktörleri ile İlgili Testler	5
2.1.1.1. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)	6
2.1.1.2. Protrombin Zamanı (PT).....	6
2.1.1.3. Trombin Zamanı (TT).....	7
2.1.2. Tromboz Tedavisi.....	7
2.2. ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ.....	8
2.2.1. Heparin	8
2.2.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH).....	11
2.2.3. Warfarin.....	12
2.2.3.1. Warfarin etki mekanizması	13
2.2.3.2. Warfarin farmakokinetiği ve farmakodinamiği	14
2.2.3.3. Warfarin tedavisi ve takibi.....	14
2.2.3.4. Warfarin endikasyonları ve süreleri.....	16
2.2.3.5. Warfarinin gıda ve ilaç etkileşimi.....	17
2.2.3.6. Warfarin yan etkileri	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI.....	23
3.2. ÇALIŞMA EVRENİ	23
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI	24
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	24

4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	44
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER.....	51
EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU	51
EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU	53
9. ÖZGEÇMİŞ	57



KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AF	: Atrial Fibrilasyon
ALT	: Alanin Aminotransferaz
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AT	: Antitrombin
COVID-19	: Yeni koronavirüs Hastalığı
CRP	: C-Reaktif Protein
DIC	: Dissemine İntavasküler Koagülasyon
DM	: Diyabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin ven trombozu
ESC	: European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
HIT	: Heparine bağlı trombositopeni
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
INR	: International Normalized Ratio
ISI	: International Sensitivity Index
IU	: Uluslararası ünite
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKH	: Kalp kapak hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
PE	: Pulmoner emboli
PT	: Protrombin Zamanı
SVO	: Serebrovasküler Olay
TT	: Trombin Zamanı
TTR	: Time in therapeutic range (terapötik aralıktaki süre)
UFH	: Unfraksiyone Heparin
VKOR	: Vitamin K epoksit redüktaz
VTE	: Venöz Tromboemboli

VWF : Von Willebrand faktör
WHO : World Health Organization



TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Heparin endikasyonları	9
Tablo 2.2.	Heparin Kontrendikasyonları	10
Tablo 2.3.	Heparinle Antikoagölasyon Kılavuzu	11
Tablo 2.4.	DMAH'lar ve tedavi dozları	12
Tablo 2.5.	Hedef INR (2.0-3.0) için Warfarin Doz Ayarı	16
Tablo 2.6.	Tedavi Endikasyonuna Göre Hedef INR Düzeyleri	17
Tablo 2.7.	Warfarin Etkinliğini Artıran İlaçlar	18
Tablo 2.8.	Warfarin Etkinliğini Azaltan İlaçlar	19
Tablo 3.1.	Kan Parametrelerinin Laboratuvar Referans Değerleri	25
Tablo 4.1.	Katılımcılara ilişkin kişisel bulgular	26
Tablo 4.2.	Değerlere ilişkin bulgular	27
Tablo 4.3.	Kan parametrelerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi	27
Tablo 4.4.	Kan parametrelerindeki farklılaşmanın kapanma süreci ve cinsiyet açısından incelenmesi	28
Tablo 4.5.	Kan parametrelerindeki farklılaşmanın kapanma süreci ve kronik hastalık açısından incelenmesi	29
Tablo 4.6.	Kan parametrelerindeki farklılaşmanın kapanma süreci ve COVID-19 geçirme açısından incelenmesi	29
Tablo 4.7.	Warfarin endikasyonuna göre INR değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi	30
Tablo 4.8.	Kronik hastalıklara göre INR değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi	31
Tablo 4.9.	INR çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları	32
Tablo 4.10.	Cinsiyet, COVID-19 ve Kronik Hastalık Durumuna göre INR değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi	32
Tablo 4.11.	Cinsiyet, COVID-19 ve Kronik Hastalık Durumuna göre PT değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi	33
Tablo 4.12.	Cinsiyet, COVID-19 ve Kronik Hastalık Durumuna göre aPTT değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi	33

Tablo 4.13.	Cinsiyet, COVID-19 ve Kronik Hastalık Durumuna göre AST değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi.....	34
Tablo 4.14.	Cinsiyet, COVID-19 ve Kronik Hastalık Durumuna göre ALT değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi.....	35
Tablo 4.15.	Kalp Kapak Hastalığı Olanların INR Risk Gruplarında INR değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi.....	36
Tablo 4.16.	Kalp Kapak Hastalığı Olmayanlarda INR Risk Gruplarında INR değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi.....	37



ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Kalp kapak hastalığına göre kapanma öncesi ve sonrası INR değerlerinin ortalamaları.....	37
---	----



ÖZET

Giriş ve Amaç: COVID-19 pandemisindeki kısıtlılıkların kronik hastalık takiplerinde aksamaya sebep olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda, çeşitli nedenler ile Warfarin kullandığı için INR takibinde olan hastaların tam kapanma döneminden önceki ve sonraki kan parametreleri, kronik hastalıkları ve COVID-19 geçirme durumları incelenmiştir. Bu çalışmada, kısıtlamaların ve pandeminin hasta laboratuvar sonuçlarına etkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine ülkemizdeki resmi tam kapanma dönemi olan 29 Nisan 2021 ve 17 Mayıs 2021 tarih aralıklarından önceki 6 ayda başvurup sonraki 6 ay içerisinde takibe gelen hastaların INR ve ulaşılabilen biyokimyasal değerleri karşılaştırılmıştır. Araştırma dahil etme kriterlerini karşılayan 113 hasta ile tamamlanmış, hasta verilerine öncelikle hastane kayıt sistemi üzerinden ulaşılmış ve ek olarak SGK kayıtlarından, HSYs ve e-nabız sistemi üzerinden korele bir şekilde bakılmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanılmıştır. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 113 hastanın 54'ü (%47,8) kadın ve yaş ortalaması 64,08 (min:28, max:85)'dir. Warfarin endikasyonları incelendiğinde hastaların 75'inde (%66,4) kalp kapak hastalığı, bunun ardından en çok koroner arter hastalığı 10 (%8,8) ve atrial fibrilasyon 10 (%8,8) olduğu görüldü. Hastaların 94'ü (%83,2) COVID-19 geçirmemişti. Hastaların 102'sinde (%90,3) kronik bir hastalık bulunmakta 11'inde (%9,7) ise bulunmamaktadır. Kronik hastalıkları olanlardan ise 44 (%38,9) hastada diyabetes mellitus, 37 (%32,7) hastada ise hipertansiyon bulunduğu görülmektedir.

Tam kapanma dönemi öncesi ve sonrası INR, PT, aPTT, AST ve ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişme saptanmadı (her biri için $p>0.05$). Warfarin endikasyonlarına göre; KAH tanılı hastaların kapanma öncesi ve sonrası INR ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu, kapanma sonrasında azalma gösterdi ($p=0,037$). Kalp kapak hastalığı olup kapanma öncesi INR düzeyi 2,5 altında olanlarda kapanma sonrasında istatistiksel olarak artış

bulunmuştur ($p<0,001$). INR düzeyi kapanma öncesinde 3,5'in üstünde olanlarda anlamlı azalış görülmüştür ($p=0,018$). AST değerlerindeki farklılaşma üzerinde kapanma süreci ile cinsiyetin birlikte anlamlı bir etkisi saptanmıştır ve kadınlarda AST değeri kapanma sonrasında öncesine göre anlamlı şekilde artmıştır ($p=0,031$).

Sonuç: Çalışmamızda pandemi nedeniyle olan tam kapanma döneminin INR, PT, aPTT, AST ve ALT düzeylerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Warfarin kullanan hastalar eğitilmiş ve uzun süre takipli olduğundan diğer kronik hastalıklardaki kapanmanın hastalıklar üzerine negatif etkisi bu hasta grubunda gözlemlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, INR, Warfarin

ABSTRACT

THE EFFECT OF THE FULL CLOSURE PERIOD IN THE PANDEMIC ON THE INR LEVEL OF THE PATIENTS USING ANTICOAGULANTS APPLIED TO DISKAPI YILDIRIM BEYAZIT EDUCATION AND RESEARCH HOSPITAL FAMILY MEDICINE CLINIC

Introduction and Aim: It has been observed that the restrictions of the COVID-19 pandemic have caused disruption in the follow-up of chronic diseases. In our study, the blood parameters before and after the full lockdown period, chronic diseases and COVID-19 status of the patients who were under INR follow-up due to using Warfarin for various reasons were examined. In this study, we aimed to reveal the effect of restrictions and pandemic on patient laboratory results.

Materials and Methods: The INR and achievable biochemical values of the patients who applied to the Family Medicine outpatient clinics of Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital in the 6 months before the official lockdown period in our country, between 29 April 2021 and 17 May 2021, and followed up within the next 6 months were compared. The study was completed with 113 patients who met the inclusion criteria, and patient data were first accessed through the hospital registry system, and additionally, the SGK records, HSYS and e-nabız system were looked at in a correlation. SPSS 23.0 package program was used in the statistical analysis of the data. $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Of the 113 patients included in the study, 54 (47.8%) were female and the mean age was 64.08 (min:28, max:85). When the warfarin indications were examined, it was seen that 75 (66.4%) of the patients had heart valve disease, followed by coronary artery disease 10 (8.8%) and atrial fibrillation 10 (8.8%). 94 (83.2%) of the patients had not had COVID-19. 102 (90.3%) of the patients had a chronic disease and 11 (9.7%) did not have it. In those with chronic diseases, 44 (38.9%) patients had diabetes mellitus and 37 (32.7%) patients had hypertension.

There was no statistically significant change in INR, PT, aPTT, AST and ALT values before and after the complete lockdown period ($p > 0.05$ for each). According to warfarin indications; A statistically significant difference was found

between the mean INR before and after lockdown of patients with CAD, and it decreased after lockdown ($p=0.037$). A statistical increase was found after lockdown in patients with heart valve disease with an INR level below 2.5 before lockdown ($p<0.001$). A significant decrease was observed in those whose INR level was above 3.5 before lockdown ($p=0.018$). A significant effect of the lockdown process and gender was found on the differentiation in AST values, and the AST value in women increased significantly after lockdown compared to before ($p=0.031$).

Conclusion: In our study, no significant effect of the complete lockdown period due to the pandemic was found on INR, PT, aPTT, AST and ALT levels. Since the patients using warfarin were educated and followed for a long time, the negative effect of lockdown in other chronic diseases on the diseases was not observed in this patient group.

Keywords: COVID-19, INR, Warfarin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Damar içi patolojik pıhtı oluşması (trombüs) ve trombüsün uzak yere embolizasyonu; kan damarının, fibrinolitik sistemin, pıhtılaşma sisteminin ve trombositlerin kompleks denge halindeki ilişkisinin bozulmasıyla ortaya çıkar. Bu kan pıhtısının oluşmasını önleyen ya da oluşan pıhtı ve pıhtının sebep olduğu klinik sonuçların azaltılmasına yönelik çok sayıda farmakolojik ajan bulunur. Bunun için en sık kullanılan antikoagulan ilaçlar fraksiyone olmayan heparin (UFH, standart), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve coumarinin derivesi olan Warfarin'dir. Dünyada en çok kullanılan oral antikoagulan Warfarin olup K vitaminine bağlı pıhtı faktörlerini ve koagülasyon inhibitörü proteinleri (Protein C ve S) bloke eder. Uzun süreli oral antikoagülasyonda Warfarin kullanılmaktadır. Birçok ilaç etkileşimi olması sebebiyle Warfarin kullanımı olan kişi sık monitörize edilmelidir (1,2).

Protrombin zamanı (PT) ile fibrinojen, protrombin, Faktör V, Faktör VII ve Faktör X'un aktiviteleri değerlendirilir. Warfarin, PT'yi uzatır. Kullanılan test tüpleri, ölçüm cihazları ve ölçüm maddeleri değişkenlik gösterdiği için test sonuçları etkilenir. Bu sebeple Warfarin kullanan hastalarda PT'nin standart hale gelmiş bir değer ile (INR= International Normalized Ratio) ifade edilmesi kararlaştırılmıştır. Oral antikoagulan tedavinin monitorizasyonunda INR kullanılır. Normal insanlarda INR düzeyi 1 civarındadır. Derin ven trombozu, pulmoner embolisi olanlarda, kalp veya beyin damarlarında tıkanıklık bulunan hastalarda hedef INR düzeyi 2.0-3.0 arası; atrial fibrilasyon gibi kalp ritm bozukluğu bulunan ya da kalp kapak hastalığı olanlarda hedef INR düzeyi 2.5-3.5 arasındadır. INR düzeyinin dar bir aralıkta takip edilmesi gerekliliği, antikoagulan tedavi alan hastaların hastaneye sık başvurmasını da beraberinde getirmektedir (2).

Pandemi öncesinde Türkiye' de Warfarin kullanan hastalarla yapılan bir çalışmada, hastaların %72,1'i hekimlerinin önerdiği aralıklarla düzenli sağlık kontrolüne başvurduğunu, %78,8'i Warfarin kullanımıyla ilgili eğitim aldığını ve eğitim alanların da %82,9'u bu eğitimi doktorlardan almasına rağmen, yalnızca %51,9' u hedef INR değerindedir (3).

Pandemi döneminde yapılan bir çalışmada INR takibi için hastaneye başvuru ilk 2-3 ayda azalmış daha sonra eski haline dönmüştür. Hastanede yatan hastalarda bu düşüş yüzdesi daha azken hastaneye ayaktan başvuranlarda daha fazla düşüş görülmüştür (4). Türkiye’de atrial fibrilasyon (AF) ve kapak hastalığı olan 312 kişide pandeminin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, öncesi döneme göre pandemi döneminde INR düzeyi anlamlı yüksek bulunmuş (5).

Pandemi döneminde kronik hastalığı olan kişilerin hastane başvurularının azalması, takiplerde gecikme veya hiç takibe gelmeme şeklinde birçok hastada gözlenmiş olup bu durum hastaların mortalite ve morbiditesini etkilemiştir (6).

INR takibine gelen ve antikoagölan kullanan hastaların bu süreçten nasıl etkilendiğine dair çalışmalar yetersiz sayıdadır. Biz de bu çalışmamızda kendi örneklem grubumuzda pandemi döneminde Türkiye’deki tam kapanmadan önceki 6 ay ve sonraki 6 aydaki INR düzeylerini karşılaştırarak kısıtlamaların ve pandeminin hasta laboratuvar sonuçlarına etkisini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TROMBOZ

Dolaşan kanın asıl görevi dokulara yeterli oksijeni sağlamakken pıhtılaşma sisteminin görevi kanın damar dışına çıkışını engellemek ve ortaya çıkardığı pıhtı ile kanamayı sonlandırmaktır (7). Trombüs yani pıhtı, vasküler sistemde meydana gelen anormal yapıda kitledir. Tromboz, bir damarın trombüs ile tıkanmasına verilen isimdir (8).

Dolaşan kanın asıl görevi dokulara yeterli oksijeni sağlamakken pıhtılaşma sisteminin görevi kanın damar dışına çıkışını engellemek ve ortaya çıkardığı pıhtı ile kanamayı sonlandırmaktır (7). Trombüs yani pıhtı, vasküler sistemde meydana gelen anormal yapıda kitledir. Tromboz, bir damarın trombüs ile tıkanmasına verilen isimdir (8).

Tromboz patogeneğinde ünlü Alman patolog Rudolf Virchow' un 1856 ortaya attığı Virchow Triadı günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. Bu triad aşağıdaki gibidir:

- Damar duvarında zedelenme (endotel hasarı)
- Kan akımında yavaşlama (staz)
- Kan bileşiminde anormallik

Hemostaz dengesinin bozulmasına sebep olan bu anormallikler sonucunda hiperkoagülabilité veya pretrombotik durum oluşur (7,9).

Trombüs yapı olarak trombosit ve fibrin içerir. Arteriyel trombüsler venöz trombüslere göre daha çok trombosit daha az fibrin ve eritrosit içerir. Beyaz trombüs olarak da adlandırılırlar. Ortaya çıkmasında zedelenen damar duvarı, trombosit aktifleşmesi, hızlı kan akımı etkilidir. Venöz trombüsler arteriyel trombüse göre daha çok fibrin ve eritrosit daha az trombosit içerir. Kırmızı trombüs olarak da adlandırılırlar. Hemostatik dengenin bozulması venöz trombüs oluşmasında etkilidir (7,9,10).

Venöz tromboemboli (VTE) toplumda yaygın görülen major bir problemdir ve insidans ülkelere göre farklılık göstermektedir. VTE'nin yıllık insidansı 100.000 kişide 100-200 olarak raporlanmaktadır (11–15). ABD'de yıllık ortalama VTE insidansı beyazlarda 100.000 kişi başına 108 olarak bulunmuş olup siyahlarda daha yüksek ya da benzer oranda görülmektedir. Yapılan çalışmalarda VTE insidansının son 25 yıllık süreçte önemli düzeyde değişiklik göstermediği görülmüştür (14). Bununla birlikte tanı koyulamayan veya klinik belirti göstermeyen vakaları bulundurması sebebiyle otopsilerden elde edilen verilere dayanan çalışmalarda bu insidans oranı daha yüksek saptanmıştır (16,17). Etnisite, mevsimsel değişiklik, cinsiyet, sigara, genetik, yaş VTE insidansında etkin rol oynamaktadır (12). İnsidans Afrikan Amerikalılar ile Kafkaslarda, Asya ırkına göre daha yüksektir (12,18).

VTE kadın ve erkeklerde benzer oranda görülür ancak genç kadın hastalarda oral kontraseptif kullanımı, postpartum artmış tromboz riski ve gebelik sebebiyle daha yüksektir (14,15,19,20).

VTE riski yaşın artmasıyla katlanarak artar. Bu artışın nedeni tam açıklanamamakla beraber artmış koagülasyon potansiyeli, tromboza eğilimi artıran diğer hastalıkların artışı ve yaşla artmış immobilitateye bağlı olabilir (21). İlk kez oluşan VTE atağı için yaş önemli risk faktörü olarak görülmesine rağmen tekrarlayan VTE' de etkili olarak bulunamamıştır (22).

Sigara içenlerde, hipertansiyonu ya da metabolik sendromu bulunanlarda ve obezlerde pulmoner emboli riski yüksek olarak bildirilmiştir (12,23). Tedavi edilmeyen kişilerde mortalite artmış olup; ilerleyen yaş, kanser ve kardiyopulmoner komorbidite erken dönem mortalite ile direkt ilişkilidir (10).

Trombozun kalıtsal predispozan faktörlere bağlı gelişmesine primer, edinsel predispozan faktörlere bağlı gelişmesine sekonder hiperkoagülabilite denilir. Kalıtsal sebepler venöz tromboz oluşumunda daha etkili olup arteriyel tromboz gelişimine etkisi azdır. Lokal ya da difüz ateroskleroz komplikasyonu arteriyel tromboza neden olur. Ateroskleroz oluşum sebepleri hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, trombosit fonksiyon bozukluğuna sebep olan genetik bozukluklar, hiperhomosisteinemidir. Hiperkoagülabilite asıl olarak venöz trombozlarla ilişkilidir (10,17).

Tromboz sonrası klinik bulgular, vasküler tıkanıklık nedenli iskemi ya da uzak embolilere bağlı gelişir. Arteriyel trombozun kliniği serebrovasküler infarktüs, bacak arterinde trombüs ve miyokardda infarktüs olarak gelebilirken venöz tromboz sıklıkla derin ven trombozu (DVT) olarak karşımıza gelir. Derin venöz trombozda oluşan pıhtı kopup (emboli) vücutta başka vasküler tıkanıklığa sebebiyet verebilir. Bu sebeple DVT, pulmoner emboli (PE) ye neden olabilir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl 1000 kişinin birinde DVT görülür. DVT riski hamilelerde 5 kat artmıştır. Venöz tromboz ve pulmoner emboli ABD'de hamilelikteki en önemli ölüm sebeplerindendir (24).

2.1.1. Tromboz Tanısı ve Pıhtılaşma Faktörleri ile İlgili Testler

Tanı ayrıntılı öykü, uygun laboratuvar tetkikleri, fizik muayene ve seçilen hasta gruplarında kalıtsal trombofiliye sebep olabilecek faktörleri araştırmak ile koyulabilir. Tromboz sonrası akut dönem ve uygulanan antikoagülan tedavi, testin neticesini etkileyebilir. Bu sebeple testler an azından bir aylık antikoagülan tedavi süreci tamamlanması sonrasında yapılmalıdır. Gebelik, hormonal tedavi ve oral kontraseptif bir tedavi kullanmadığından emin olmak gerekir (25).

Kanama hastalıklarında laboratuvar tanısında; vasküler bozukluklar ve trombosit sayı ve fonksiyonları ile ilgili testler, pıhtılaşma bozuklukları için testler ve bazı özel testler bulunur. Hastanın anamnez, fizik muayene ve tarama testleri değerlendirilmesi sırasında ek olarak özel testlere (pıhtılaşma faktör tayini, trombosit fonksiyon testleri, Von Willebrand faktör (VWF) tayini, yaygın damar içi pıhtılaşma testleri, kanda dolaşan inhibitörler ile ilgili testler, patolojik fibrinolizle ilgili testler) ihtiyaç duyulabilir (26).

Pıhtılaşma bozuklukları mekanizmasını aydınlatmak için kullanılan tarama testleri protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombin zamanını (TT) kapsar. Bu testler ekstresek ve intrinsek pıhtılaşma sistemini ve fibrinojenin fibrine dönüşümünü ölçen testlerdir. Genellikle kontrol plazmaya göre uzamış bulunan pıhtılaşma zamanları test edilen sistemdeki bir eksikliği gösterir (26).

Pıhtılaşma testleri antikoagülan olan sodyum sitrat içerikli venöz kan ile çalışılır. Çalışılacak örneğin beklememiş, pıhtı oluşmamış ve heparinle kontamine

olmamış olması gereklidir. Antikoagülan kullanımı, yaygın damar içi pıhtılaşma, sistemik hastalıklar ve K vitamini eksikliği pıhtılaşma testlerinin sonucunu etkileyebileceği için öykü alınırken sorgulanmalıdır. Klinikle uyumsuz test sonuçları ile karşılaşırsa test tekrarlanma gerekliliği değerlendirilmelidir (27,28).

2.1.1.1. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)

Her iki sistemde ortak bulunan faktörlerle birlikte intrinsek sistem faktörlerini (faktör VIII, IX, XI ve XII) de ölçer. Sitrat içeren plazmaya sırayla kaolin, fosfolipid ve kalsiyum eklenir. Sonrasında pıhtılaşma süresi belirlenir. Normali 30-40 saniyedir. Faktör XII, XI, IX, VIII, X, V, protrombin veya fibrinojen eksikliğinde uzamış saptanır. Faktör eksikliğine bağlı uzamış saptanan protrombin zamanı veya aktive parsiyel tromboplastin zamanı, test plazmasına normal plazma eklenmesiyle düzelmesi gerekir. Bu düzelme görülmezse bir pıhtılaşma inhibitörü varlığı söz konusudur (26).

Uzun saptanan aPTT'nin en sık sebeplerinden biri de plazma örneğinin yanlış toplanmasıdır. Bunun sebepleri heparin ile yıkanmış hattan kan alınmış olması olabilir. Ayrıca damara giriş sırasında travmatizasyon anormal aPTT'nin nedeni olabilir. Kan örneğinin polisitemik olması kandaki kalsiyum şelatlanması için aşırı sitrat gerektireceğinden anormal aPTT'ye sebep olabilir (28,29).

Eşlik eden trombin zamanı uzunluğu ortamda heparin varlığını destekler niteliktedir. Antikörün hangi faktöre karşı geliştiği, faktör düzeyinin özel ölçümü ile saptanabilir. Sıklıkla faktör VIII'e karşı antikör gelişir. aPTT'si uzun olup klinikte kanama değil de trombozu olan hastalarda öncelikle lupus antikoagülanı akla gelmelidir (30).

2.1.1.2. Protrombin Zamanı (PT)

Her iki sistemde ortak bulunan faktörlerle (faktör X,V, protrombin ve fibrinojen) birlikte ekstrinsek pıhtılaşma sistemini ölçen testtir. Bu testte trombositten fakir sitratlı plazmayla hazırlanan örneğe kalsiyum ve doku tromboplastini ilave edilir. Sonrasında pıhtılaşma süresi belirlenir. Normalde 10-14 saniyedir. Ortak yol ve ekstrinsek sistem faktörleri eksikse protrombin zamanı

uzamış saptanır. Fibrinojen/fibrin yıkım ürünleri, heparin ve bazı inhibitörler de sürenin uzamasına neden olabilir (26).

PT oral antikoagülan tedavi alan hastaları izlemede kullanılır ve en sık yapılan hemostaz testidir. Test yapımında eklenen tromboplastin çeşidine göre laboratuvar testlerinin sonuçları değişebilir. Bu aşamada oluşabilecek değişikliği önlemek için INR hesaplanması önerilir. Oral antikoagülan tedavinin monitorizasyonu INR ile sağlanır. INR, PT sonuçları için standart raporlama formatı haline gelmiştir. PT ve aPTT beraber uzaması ortak yoldaki faktörlerin eksikliğini akla getirmelidir. Bu faktörlerin kalıtsal eksikliği daha az görülürken karaciğer hastalıkları, vitamin K eksiklikleri ve yaygın damar içi pıhtılaşma benzeri edinsel sebeplerle daha sık görülür. Aynı zamanda fibrinojen eksikliği veya anormalliğinin, PT ve aPTT testini uzatması nedeniyle fibrinojen düzeyi tayin edilmeli ve trombin zamanı ölçülmelidir. Trombin zamanı ve fibrinojenin seviyesi normal aralıkta ise kalıtsal sebepler araştırılması gerekir (28,30).

2.1.1.3. Trombin Zamanı (TT)

Fibrinojenin trombin tarafından dönüştürülmesi reaksiyonunu yansıtan testtir. Fibrinojen için fonksiyonel bir analiz, kanama bozukluğu olan hastaların ilk analizinin bir parçasıdır. Trombositten fakir sitratlı plazmanın az miktar trombinle pıhtılaştırılması esasına dayanır. TT; afibrinojenemi, hipofibrinojenemi (plazma fibrinojen düzeyi <100 mg/dl), heparin tedavisi, kanda fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri varlığı, trombine karşı antikorlar ve gammopatiler (örneğin multipl miyelom ve Waldenström makroglobulinemisi) gibi durumlarda uzamış saptanır (28).

2.1.2. Tromboz Tedavisi

Farmakolojik ajanlar, oluşan pıhtının klinik sonuçlarını azaltmaya veya pıhtının oluşmasını önlemeye yöneliktirler. Antitrombotik tedavi içerisinde trombolitik ilaçlar, antikoagülanlar, antitrombositer ilaçlar yer alır. Bunlardan en yaygın kullanılanlar standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve Warfarin'dir (31).

2.2. ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Antikoagülan ajanlar pıhtılaşma faktörlerinin sentez ya da etkinliği üzerinde değişiklik yaparak koagülasyonu önler. Pıhtılaşmanın başlaması veya ilerlemesini engelleyebilir, trombin üzerinden fibrin oluşmasını azaltabilirler. Tromboembolik hastalıklarda önleyici veya tedavi edici olarak rol alırlar. Bu gruptaki ilaçlar standart heparin, DMAH, danaparoid, direkt trombin inhibitörleri, fondaparinuks, K vitamini antagonistleri, yeni nesil oral antikoagulanlardır (32,33).

2.2.1. Heparin

Heparin, tıp fakültesi öğrencisi Jay McLean tarafından 1914 yılında keşfedilmiş ve 1940'lı yıllarda klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır (34).

Heparin antikoagulan etkisini antitrombin (AT) III'e bağlanarak gösterir ve sonrasında ATIII-serin proteaz kompleksi oluşumunu artırır. Heparinin metabolize olması karaciğerde olur ve böbrekler ile atılımı sağlanır. Akut faz proteinleriyle, endotelle ve makrofajlarla bağ oluşturur. Gastrointestinal sistemden emilimi olmadığından dolayı intravenöz ya da subkutan yolla uygulanır. Plasentadan geçmediği için gebelerde güvenlidir. Yarılanma süresi tek intravenöz doz için 1,5 saat kadardır, verilen doza bağlı değişkenlik gösterebilir. Akut tromboz gelişen hastalarda standart heparin devamlı ya da aralıklı intravenöz infüzyon yoluyla uygulanabilir. İntravenöz infüzyonun aralıklı uygulanması daha çok kanama sebebi olabileceğinden tercihen daha az uygulanır. Aralıklı cilt altı uygulanması da heparinin diğer tedavi seçeneğidir. Bu yöntem tedavide de proflakside de tercih edilir. Heparin tedavisinin takibi aPTT ile sağlanır. Anti Xa aktivitesi veya heparin düzeyi ölçümü alternatif diğer takip seçenekleridir. Heparin tedavisi intravenöz olarak uygulanıyorsa 6 saat aralarla aPTT kontrolü yapılmalıdır. Tedavinin etkin olabilmesi için aPTT, bazal değer 1,5-2,5 katı aralığında olması gerekir. Trombozun tekrarı olmaması için ilk 24 saatte, aPTT'nin tedavi sınırlarına ulaştırılması gerekir. Cilt altı uygulanan heparinde tedavi başındaki yükleme dozundan 6 saat sonra aPTT kontrolü sağlanmalı ve ilk dozu takip eden dozun 1 saat öncesinde aPTT tekrarı görülmelidir. Buradaki aPTT hedefi bazalin 1,5 katıdır. Heparin tedavisinin ana komplikasyonları kanama, trombositopeni ve osteoporozdur. Kanama ihtimali yüksek olan hastalarda hedeflenen aPTT daha düşük olabilir (7,9).

İdame antikoagölan tedavi gerekliliği sebebiyle heparinle eř zamanlı oral antikoagölan da başlanmalıdır. Heparin tedavisi ile birlikte heparine bağlı trombositopeni (HIT) riski arttığı için heparinin tedavi süresi 5-7 gün ile kısıtlanmaya çalışılır. Heparin ile oral antikoagölan tedavinin birlikte devam süresi 4-5 gün olmalı ve iki gün üst üste de INR hedeflenen düzeyde olunca heparin tedavisi sonlandırılmalıdır. HIT komplikasyonunu saptayabilmek için trombosit sayı takibi yapılmalıdır (35).

Klinikte heparin uygulanmasının kişiye göre değişkenlik gösterebilmesi, heparine antikoagölan cevabın tahminin zor olması ve hastaların bazılarında heparine direnç görülürken bazılarında ise düşük dozlarda dahi kanama ortaya çıkması heparinin farmakokinetik kısıtlılığını gösterir. Yakın dönemde yapılan çalışmalar ile standart heparinden bir dizi DMAH olarak klinikte kullanılabilecek ilaç geliştirilmiştir. Bu gruptaki heparin molekülleri anti Xa'yı antitrombine göre daha fazla etkilerler. Bu sebeple yan etki olarak kanama oluşturması standart heparinden daha azdır. Aynı zamanda daha az farmakokinetik kısıtlılık gösterirler (35). Heparin endikasyonları tablo 2.1'de kontrendikasyonları 2.2'de gösterilmiştir (36).

Tablo 2.1. Heparin endikasyonları

Heparin Endikasyonları
• Venöz tromboemboli tedavisi ve/veya profilaksisi • Pulmoner emboli • Stabil olmayan anjina • Akut miyokard enfarktüsü • Koroner arterlerde darlık • Embolinin eşlik ettiği atrial fibrilasyon • İskemik serebrovasküler hastalıklar • Postoperatif DVT veya PE önlenmesi • Kardiyoversiyondan önce • Tüketim koagülopatileri (DIC) • Kalp kapak hastalıkları • Kalp veya arteriyel cerrahilerde emboli engellenmesi • Periferik arter embolilerinin profilaksisinde ya da tedavisinde • Diyaliz prosedürlerinde • Kan transfüzyonunda • Fetal büyüme geriliği bulunan hamileler

Tablo 2.2. Heparin Kontrendikasyonları

Heparin Kontrendikasyonları

- İntrakranial kanama
- Malign tümörler
- Aktif iç kanama olması
- Kontrolsüz hipertansiyon
- Yakın dönemde geçirilen cerrahi operasyon varsa
- Arteriovenöz malformasyonlar
- Hipersensitivite durumu bulunmasında
- Geçirilmiş ya da aktif peptik ülserde
- Heparine bağlı trombositopeni (HIT) öyküsü
- Pıhtılaşma testinde bozulma olması

Heparin tedavisiyle ortaya çıkan komplikasyonlardan en önemlileri kanama, trombositopeni ve osteoporozdur. Kanamada heparin tedavisi hızlıca kesilmeli ve antidot protamin sülfat kullanılmalıdır. 100 IU heparin 1 mg protamin sülfatla inaktive olur. Heparin kullanırken kanama komplikasyonu ortaya çıkan hastalarda heparin dışı kanama yapabilecek risk faktörleri de değerlendirilmelidir.

Heparine bağlı gelişen trombositopeni sıklıkla tedavi başlangıcından 5-10 gün sonra ortaya çıkar. Daha öncesinde (son 3 ayda) heparin kullandıysa trombositopeni daha önce gelişebilir. Bir kısım hastada hayati riske sebep olabilen venöz ya da arteriyel tromboz meydana gelebilir. Trombosit faktör 4-heparin arası komplekslere karşı gelişen antikorlar, ilaç kaynaklı bir immün bozukluk olan HIT'e sebep olur. Sonuçta antikorlarla oluşan bu kompleks trombosit aktivasyonu, trombositopeni ve mikropartiküllerin ortaya çıkmasıyla hiperkoagülabileteye sebep olur. HIT ortaya çıkmış hastalarda heparin tedavisi hızlıca kesilmeli ve yaşamları boyunca tekrar verilmemelidir. Uzun süreler kullanılan heparin kemikten kalsiyumun rezorbe olmasına sebep olup osteoporoz ve artmış kırıklar meydana getirebilir. Heparinleantikoagülasyon kılavuzu Tablo 2.3'te verilmiştir (7,36).

Tablo 2.3. Heparinle Antikoagülasyon Kılavuzu

Heparinle Antikoagülasyon Kılavuzu	
Endikasyon	Öneri
Venöz tromboemboli şüphesi	Tam kan sayımı, PT, aPTT düzeyi bakılması. Tedavi için kontrendikasyon var mı? Taniya yönelik tetkik planlaması yap. 5.000 IU heparin iv. bolus veya DMAH
Venöz tromboemboli netleşti	Kilograma 80 IU olacak şekilde yeniden iv. bolus ve 18 IU/kg ile devamlı infüzyona* başla ya da DMAH (Enoxaparin, Tinzaparin, Dalteparin, Nadroparin)** 6 saat geçince aPTT kontrolü ve sonuca göre doz ayarı Trombosit sayısı 3-5. günlerde kontrol edilir Warfarin tedavinin 1.gününde başlanır, günlük INR takibi yapılır INR>2 olduğunda kombine tedavinin en az 4-5.gününde heparini kes Tedaviye Warfarin ile en az 3 ay devam edilir. INR 2-3 arasında tutulmalıdır.
*Unfraksiyone heparinin subkutan tedavisi: 250IU/kg, 12 saat ara ile olacak şekilde, terapötik aPTT'ye 6-8 saatte ulaşılır. **Dalteparin sodyum: subkutan 200 anti Xa IU/kg/gün, tek dozu 18.000 IU üzerinde olmamalı Enoxaparin sodyum: subkutan 1 mg/kg/ 12 saat ara ile ya da subkutan 1,5 mg/kg/gün, günlük tek doz 180 mg üzerinde olmamalı Nadroparin kalsiyum: subkutan 86 anti Xa IU/kg, günde iki kez 10 gün ya da nadroparin kalsiyum 171 mg anti Xa IU/kg/gün, günlük tek doz 17.100 IU üzerinde olmamalı Tinzaparin sodyum: subkutan 175 anti Xa IU/kg/gün	

2.2.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Standart heparinin uygulama zorluğu, yarılanma ömrünün kısalığı ve komplikasyonları olması sebebiyle alternatif tedaviler araştırılmıştır. DMAH grubundaki ilaçlar unfraksiyone heparinden kimyasal ya da enzimatik yöntemler ile ortaya çıkar. Yarılanma ömrünün uzun olması, monitörizasyona gerek olmaması, terapötik antikoagülasyonunun hızlı olması ve kullanım kolaylığı ile UFH'ye kıyasla avantajlıdır. Biyoyararlanım düzeyleri, plazmadaki klirensleri, molekül ağırlığı ve glikozamimoglikan yapı içerikleri açısından birbirlerinden farklıdır (51). Düşük molekül ağırlıklı heparinler AT III'e bağlanırlar, trombinden daha ziyade aktive faktör X'un inhibisyonunu sağlarlar. Bu sebeple aPTT ile takibe gerek olmaz. Böbrekler tarafından atıldığı için renal yetmezliği bulunan hastalarda takip gerekir. Gerek görüldüğünde faktör Xa düzeyine göre takip yapılabilir. Tedavinin izlenmesinde ise hedef anti Xa düzeyi, 4 saat sonrasında ölçümde, 0,5-1 U/ml aralığında olmalıdır. DMAH boyut olarak daha küçük olması sebebiyle proteinlere gevşek bağlanır. Bu da antikoagülan etkinliğinin ve biyoyararlanımının UFH'ye göre

daha fazla olmasına katkı sağlar. Subkutan uygulanabilen DMAH'ler; enoksaparin, tinzaparin, dalteparin, ardeparin, nadroparin, bemiparin, sertoparin, reviparin olarak sayılabilir (31,36). Birbirlerine etkinlik olarak üstünlükleri gösterilememiştir. VTE'de UFH'ye benzer etkinlikleri olduğu görülmüştür (37). Düşük molekül ağırlıklı heparinler kanama yan etkisi ortaya çıkardıklarında etkilerinin protamin sülfat ile nötralize olması UFH'ye göre daha azdır. Pratikte UFH ile benzer endikasyonlarda kullanımları mevcuttur. Yan etki bakımından majör kanama, trombositopeni, osteoporoz daha az olarak görülür. HIT risk düzeyi UFH'ye göre daha düşük olduğu için ortopedik cerrahi profilaksisinde tercihen daha uygun görülmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin uygulama dozu ve hedef Xa düzeyleri tablo 2.4'te gösterilmiştir (36).

Tablo 2.4. DMAH'lar ve tedavi dozları

DMAH adı	Hedef anti Xa Düzeyi (U/ml)	Doz
Enoksaparin	0.6-1	1 mg/kg/ 12 saatte 1 veya 1,5 mg/kg/ 24 saatte 1
Tinzaparin	0.85	175 U/kg/24 saatte 1
Dalteparin	1.05 (Tek doz uygulanma ile)	100 IU/kg / 12 saatte 1 veya 200 IU/kg/ 24 saatte 1
Nadroparin	0.6-1	86 IU/kg /12 saatte 1 veya 171 IU/kg/24 saatte 1
Bemiparin NA	0.54-2.03	115 IU/kg/24 saatte 1

2.2.3. Warfarin

Kanada ve Kuzey Amerika'da 20.yüzyılın başlarında özel bir tür yoncayla beslenen sığırlarda kanama ile hematoma olduğu gözlenince bununla ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. 1931 yılında Roderick'in yaptığı çalışmada protrombinin aktivitesi ya da içeriğinde azalma olması sebebiyle kanda pıhtılaşmanın kaybolduğu görülmüştür. Dr. Link 1940 yılındaki çalışmalarında sığırlardaki kanama ya da hematoma sebep olan maddenin bishidroksikumarin yani dikumarol olduğunu saptamıştır. Warfarin de bu bishidroksikumarinin sentetik türevi olarak 1954 yılında kullanılabilir hale gelmiştir (38). İlk dönemde fare zehri olarak kullanılmış olan bu madde daha sonraki dönemlerde kanı sulandırma özelliğinin değerlendirilmesi ile oral antikoagülan tedavi için klinikte yerini almıştır. İnsanlarda oral antikoagülan

olarak Warfarin'in ilk kullanımı, Meyer tarafından 1941 yılında Wisconsin Üniversitesi'nde gerçekleştirilmiştir (39). Dr.Link'in arkadaşlarından olan Gordon Warfarin'i klinik kullanıma hazırlamış ve "Coumadin" ismi ile piyasaya çıkmıştır. Warfarin tromboemboli durumunda yaygın olarak kullanılan vitamin K antagonisti antikoagülanlardandır. Bu vitamin Kantagonisti grubunda Warfarin, fenprokuman, tekarfarin, asenokumarol ve fluindon yer alır. Warfarin'in kullanımıyla gelişen kanama yan etkisi 1970'li yıllarda tedirginliğe sebep olsa da PT testlerinin standardizasyonunun INR ile sağlanması, güvenli olarak kullanıma devam edilmesini sağlamıştır. Warfarin'in etkisi 24 saatte başlayıp 72-96 saat gibi bir sürede ortaya çıkar. Etkinliği PT ile takip edilir. Tedavi dozu hastanın hastalığına göre sınırlanan hedef INR düzeyleri ile ayarlanır (38).

2.2.3.1. Warfarin etki mekanizması

Warfarin, epoksit redüktaz isimli enzim inhibisyonu ile Vitamin K'ya bağımlı faktörler olan faktör II, VII, IX, X'un gama karboksillenmesini önler. Antikoagülan protein sınıfındaki Protein C,S ile faktör II, X, VII, IX; K vitamini ve γ karboksilasyon aracılığıyla etkin hale gelir. Warfarin'in oluşturduğu enzim inhibisyonu ve γ karboksilasyonun meydana gelmemesi bu koagülasyon faktörlerinin aktive olmasını önler. Bunun sonucunda pıhtılaşma azalır ya da engellenir (32,37).

Warfarin rasemik enantiomerlerden oluşur ve bu enantiomerlerden daha baskın olan S formunun metabolizasyonunu karaciğerdeki CYP2C9 mikrozomal enzim sistemi sağlar. Bu sistem ile ilaçlar etkileşebilir ya da genetik varyasyonlar sonucu değişen aktivasyonlar gösterebilir. Sonuçta Warfarin biyoyararında değişkenlikler meydana gelir. Üriner sistem aracılığıyla atılan Warfarin'in yarı ömrü 36-48 saat arasındadır. Doğal pıhtı faktörlerinin vücuttaki eliminasyonu sonrası Warfarin'in kanı sulandırma etkisi başlar. Bu pıhtı faktörleri temizlenene kadar prokoagülan etki ile tedavinin ilk 24 saatinde trombüs genişleyebilir. Protein C ya da S hastalarında bu tromboza meyil doku nekrozuna sebep olabilir. Warfarin'in yarı ömrü 36-48 saattir ve tedavi başlangıcının ilk 36-72 saatinde kan sulandırma etkisi en yüksek seviyeye ulaşır. Akut tromboemboli durumlarında ilk günler Warfarin heparin ile kullanılmalıdır. Heparin tedavisi başlandığında Warfarin de eklenip 4-5

gün birlikte kullanılmalı ve hedef INR'ye ulaşıncaya Warfarin ile tek başına tedavinin devamı sağlanmalıdır (32,40).

2.2.3.2. Warfarin farmakokinetiği ve farmakodinamiği

Warfarin büyük oranda plazma proteinleriyle özellikle de albümin ile taşınır. Metabolizması hepatic sitokrom P450 enzimleri ile sağlanır. Aktif olmayan metabolitleri ise üriner yolla ya da gaitadan atılır. Oral antikoagülan ile tedaviye başlandığında önceden sentezi yapılmış ve karboksillenmiş olan plazma pıhtı faktörleri bu tedaviden etkilenmez. Önceden sentezi olan faktörlerin parçalanması ve belli düzeyin altına inmesi sağlanana kadar antikoagülan tedavinin etkisi ortaya çıkmaz. Buradaki latent süre, pıhtı faktörlerinin plazmadaki eliminasyon yarı ömründen doğrudan etkilenir (41). Oral alım sonrası Warfarin en yüksek kan konsantrasyonuna 90 dakika gibi bir sürede ulaşır. 36-42 saatte yarılanma zamanına ulaşır. Etkisi 2-5 gün kadardır. Warfarin; faktör X, IX, VII, protrombin ve vitamin K bağımlı antikoagülan proteinler Protein C, S'deki glutamik asit kalıntılarının gama karboksilasyonunun inhibe olmasını sağlar (37,42,43). K vitamini bağımlı proteinler fonksiyonlarını net gösterebilmek için glutamik asitlerin hepsinin gama karboksillenmesi gereklidir. İnsanların büyük kısmının dokularında gama glutamil karboksilaz vardır. Vitamin K bağlı protein modifikasyonu otozomal kalıtılan genin ürünü tek karboksilaz ile sağlanır. Karboksilaz enzimiyle K vitamininin hidrokinonu, vitamin K epoksidi okside olur. Warfarin'in Vitamin K epoksit redüktazı (VKOR) inhibe etmesi ile K vitamininin indirgenmesini önler. VKOR'un inhibe olması reversibl reaksiyon olarak gerçekleşir. İlaç etkisi; ilacın kesimi ya da K vitamininin verilmesi sonrasında ortadan kaldırılabilir. K vitamininin 5 mg'dan fazla yani yüksek doz verilmesiyle K vitamini kullanan hastalarda direnç ortaya çıkabilir. Bu, karaciğerde birikmiş halde olan vitamin K'nın VKOR enzimi basamağını atlama sonucu olur. Warfarin'e direnç, bu sebeple 1 haftadan fazla sürebilir (44).

2.2.3.3. Warfarin tedavisi ve takibi

Oral antikoagülan tedavisi sırasında ilaç etkisi takibi için kullanılan test PT'dir. Bu test uygulanırken kullanılmakta olan doku tromboplastinlerinin farklı olması, testin ölçüm yöntemlerindeki değişkenlik, kullanılan cihazların farklılığı nedeniyle terapötik aralık belirlenmesi için bir standardizasyon gerekliliği

oluşturmuştur. Bunun için INR hesaplanması yapılır. INR, ilacı kullanan hastanın PT' sinin ortalama normal kontrol PT' ye oranlanmasıdır (45–47). Tromboplastinlerin değişimi yavaş olmakta ve duyarlılıklarındaki düşme gözden kaçmaktadır. Tromboplastin yanıtı uluslararası duyarlılık indeksine (International Sensitivity Index (ISI)) göre belirlenmektedir. ISI, uluslararası standardizasyonu sağlanmış örnek ile bir doku faktörünün karşılaştırılmasının nasıl olduğunu ortaya çıkarır. Bu ISI değeri genelde 1 ile 2 arası değişir. İnsan beyni tromboplastinlerinin değeri ise 1'dir. Ölçümdeki hataları azaltmak için ISI değeri bulunan tromboplastinlerin kullanımı önerilir (48). Heparin ile antikoagülasyon başladığında genellikle Warfarin de başlanır. Warfarin tedavisi 5 mg/gün olarak başlanmalı ancak yaşlılarda 5 mg'ın altında bir dozla başlanmalıdır. Warfarin için yükleme dozu gerekliliği bulunmaz. Tedavinin birinci gününde 5 mg (yaşlıda bu 3-4 mg), ikinci gününde de 5 mg ve INR düzeyi tayini, üçüncü gün de 5 mg verilmelidir. INR düzeyi terapötik aralığa gelip stabilleşene kadar takip gereklidir. Tedavide ilk hafta 3 kez, takibindeki hafta 2 kez, sonraki dört hafta her haftada 1 kez, iki ay boyunca 2 haftada 1 kez sonrasında ise 4 ile 6 hafta aralıkla takip gerekir. Warfarin en düşük 48 saat DMAH ile veya heparinle birlikte verilmesi gerekir. Tedavinin ortalama 4. veya 5. gününde INR düzeyi 2'ye ulaşır. Uzun süren oral antikoagülasyonda Warfarin kullanılmaktadır. Metabolizması karaciğerde gerçekleşen Warfarin'in metabolize olma oranları değişkenlik göstermektedir. İlaç ve gıdalarla etkileşimi olması sebebiyle Warfarin kullanımı olan kişi sık monitörize edilmelidir. Warfarin tedavisi değişikliğine birçok etken sebep olabilir. Kişinin yaşı, beslenme şekli, tedaviye uyum durumu, kalıtsal etmenler, kronik hastalık durumu ve kullandığı ilaçlar en önemlilerindendir. Tedavi başlanması hastanın bu durumları göz önünde bulundurularak olmalıdır. INR'nin düzenli bir şekilde takibi ve INR düzeyine göre dozların ayarlanması komplikasyonaçısından büyük önem taşır. INR, hedef düzeyden yüksekse kanama düşükse tromboz ihtimali artar. INR'nin hedeflenen düzeye ulaşmasına yönelik Warfarin doz ayarı protokolü Tablo 2.5'deki gibidir (49).

Tablo 2.5. Hedef INR (2.0-3.0) için Warfarin Doz Ayarı

INR Düzeyi	Dozun Ayarlanması
1.1 ile 1.4 arası	İlk günde Warfarin'in total haftalık dozu (WTHD)'nun %10-20'si eklenmeli. Haftalık; WTHD'u %10-20 artırılmalı. 1 haftada geri dönülür.
1.5 ile 1.9 arası	İlk günde WTHD'nun %5-10'u eklenmeli. Haftalık; WTHD'nu %5-10 yükseltilmeli. 2 haftada geri dönülür.
2.0 ile 3.0 arası	Değişiklik yapılmaz
3.1 ile 3.9 arası	İlk günde WTHD'u %5-10 düşürülmeli. Haftalık; WTHD'u %5-10 azaltılmalı. 2 haftada geri dönülür.
4.0 ile 5.0 arası	İlk günde Warfarin verilmez. Haftalık; WTHD'u %10-20 azaltılmalı. 1 haftada geri dönülür.
5'in üzerinde	Warfarin verilmez. INR 3' e ulaşana kadar takip edilmelidir, WTHD'u düşük olarak başlanmalı.
WTHD: Warfarin'in Total Haftalık Dozu	

2.2.3.4. Warfarin endikasyonları ve süreleri

Antikoagülan etkinliği fazla olan Warfarin AF'li hastalarda iskemik inmedeki sıklığı %70, DVT için düşük riskli hastalarda tekrarlama ihtimalini ise %90 azaltır. Warfarin kullanımına sınırlama getiren etkenler de; birçok besin ve ilaç ile etkileşimi olması, laboratuvar izlemi gerekliliği, etkisinin geç zamanda ortaya çıkması, Protein C ile S'i eksik olanlarda deri nekrozuna sebep olabilmesidir (50). Tedavinin başında heparin ve Warfarin başlanıp takibinde Warfarin'in kullanımı DVT ve PE tekrarını ve ilerlemesini önlemek içindir. Aynı zamanda jinekolojik veya ortopedik cerrahi hastalarında venöz tromboembolilerin önlenmesinde; kronik AF, akut miyokard infarktüsü ve kalp kapağı protezi olanlarda sistemik emboli profilaksisinde etkisi bulunmaktadır. Tedavi endikasyonlara göre hedeflenen INR düzeyleri Tablo 2.6'daki gibidir (36,49).

Tablo 2.6. Tedavi Endikasyonuna Göre Hedef INR Düzeyleri

Tedavi Endikasyonları	Hedeflenen INR Düzeyi
Venöz tromboemboli profilaksisi ve tedavisi Sistemik embolilerin engellenmesi Valvüler kalp hastalığı Serebral ven trombozu Pulmoner embolinin engellenmesi Mekanik prostetik kapak (aort) Biyolojik olan kalp kapağı Atrial fibrilasyon	2,0-3,0
Mekanik prostetik kapak (mitral) MI'nın tekrarlamasını önleme Antifosfolipid Sendromu'nda	2,5-3,5

Akut PE ve DVT' de en azından üç ay Warfarin kullanımı gereklidir. İdiopatik olan veya tekrarlayan ven trombozlarında bu süre en az altı aydır. Tekrar etmiş tromboembolide 2 atak geçirilmişse 1 yıl, 2 atağın üzerinde ise hasta Warfarin'i ömür boyu kullanmalıdır. Maligniteye bağlı tromboemboli, kalıtsal tromboz bozukluğu sebepli tekrar etmiş venöz tromboemboliler, sonradan kazanılmış trombotik hastalığı olanlar gibi risk faktörünün ortadan kaldırılamadığı hastalarda ise süresiz tedavi gereklidir (36).

2.2.3.5. Warfarinin gıda ve ilaç etkileşimi

Beslenmede alınan K vitamini, Warfarin'in etki mekanizması ve metabolizasyon durumu sebebiyle büyük önem taşır. Bu tedavide ciddi sorunlar ile karşılaşmamıza neden olabilir. Warfarin'in gıda etkileşimi karşımıza üç şekilde gelebilir. Bunlardan birincisi yüksek dozda K vitamini içerikli beslenmeyle Warfarin'e geçici direnç gelişimi, ikincisi yüksek dozda K vitamini içerikli beslenmeyle antikoagülasyonun azalması, üçüncüsü ise düşük dozda K vitamini içerikli beslenmeyle antikoagülasyonun artmasıdır. Erişkinlerin günlük olarak besinlerle ortalama 100 mcg K vitamini alması önerilir. Warfarin tedavisi alanların besinler ile ortalama düzeyde K vitamini almasıyla ilgili sakınca görülmemektedir. Beslenme sırasında alınan K vitamininin büyük kısmı bitkilerdeki florokinolanlardan karşılanır. Vitamin K açısından en zengin içerikli besinler koyu yeşil yaprak

bulunduranlardır. Bu besinlerin tazelikleri ve klorofil içerikleri, içerdikleri vitamin K ile doğrudan ilişki içindedir. Ispanak, brokoli, roka, zeytin, soya fasülyesi ve lahana yüksek oranda K vitamini içerirken mısır, antep fıstığı, yer fıstığı, ceviz ve fındıkta bu oran düşüktür. Benzer şekilde süt ve süt ürünlerinde K vitamini düşük oranda bulunur (51). Yeşil yapraklı besinlerin diyetle fazla bulunmasında, ishalin sık görülmesinde, konjestif kalp yetmezliğinde ve karaciğer hastalıklarında INR takibi sıkı olmalıdır (36).

Warfarin metabolizasyonu asıl olarak karaciğerdeki CYP2C9 enzimiyle sağlanır. Bu enzim aynı zamanda bir çok ilacın metabolizmasında görevlidir. Bu sebeple enzimdeki indüksiyon ya da inhibisyondan Warfarin de etkilenir. Albümine bağlanan bazı proteinler de Warfarin biyoyararlanımında değişiklik yapabilir (37,52). Warfarin ile kullanılmaması gereken ilaçlar: Sefaleksim, Sefradin, Sefalosporinler, Metronidazol, Kotrimoksazol, Levofloksasin, Norfloksasin, Amoksisilin, Doksisiklin, Aspirin, Klopidoğrel, Siklooksijenaz 2 selektif Non-Steroid Anti İnflamatuarlar, Tramadol, Selektif serotonin geri alım inhibitörleridir. Warfarin etkinliğini artıran ilaçlar Tablo 2.7’de azaltan ilaçlar Tablo 2.8’de verilmiştir (53).

Tablo 2.7. Warfarin Etkinliğini Artıran İlaçlar

Etkinliğini Artıran İlaçlar
-Antibiyotik: Makrolidler, Penisilin G, Sefalosporinler, Kloramfenikol, Florokinolonlar
-Antidepresan: Fluoksetin, Sertralin
-Antifungal: Flukonazol, İtrakonazol, Mikonazol, Kapesitabin
-Antikonvülsan: Fenitoin, Valproat
-H2 Reseptör Antagonisti: Simetidin, ranitidin
-Hipolipidemik: Klofibrat, simvastatin
-İmmünsüpresif: Kortizon
-Non Steroid Anti İnflamatuar: Asetaminofen, aminosalisilik asit, asetilsalisilik asit, diklofenak, piroksikam
-Proton Pompa İnhibitörü: Lansoprazol, omeprazol
-Vitamin: E vitamini

Tablo 2.8. Warfarin Etkinliğini Azaltan İlaçlar

Etkinliğini Azaltan İlaçlar
-Antitüberküloz: Rifampin -Antifungal: Griseofulvin -Alkol -Antikonvülzan: Karbamazepin -Antipsikotik: Haloperidol -Hipolipidemik: Atorvastatin, Pravastatin -İmmünsüpresif: Azatioprin -Antitiroid: Metimazol, Propiltiourasil -Barbitürat: Fenobarbital, Sekobarbital -Vitamin: C vitamini (yüksek dozlarda), K vitamini

2.2.3.6. Warfarin yan etkileri

Warfarin kullanımıyla ilişkili en önemli ve sık yan etki kanama olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavi süresinin uzun olması, ek hastalıkların varlığı (kanama bozukluğu, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon) ve ek ilaç kullanımı, yaş (65 üzerinde), beslenme şekli, kanama öyküsünün varlığı gibi etkenler sebebiyle kanama başlayabilir veya kanama şiddeti etkilenebilir. Warfarin kullanımı nedenli mukozal kanamalar, hematüri, subkonjonktival-retinal kanamalar, epistaksis, ekimoz benzeri minör kanamalar da intrakranial, retroperitoneal, gastrointestinal, pulmoner kanamalar gibi mortal olabilen majör kanamalar da ortaya çıkabilir. Kanama gelişirse ve hasta unstable ise (bilinç kaybı, şok, hipotansiyon ve taşikardi gibi) mortalitesi yüksek olabileceğinden kan transfüzyonunun, taze donmuş plazmanın hazırlığı yapılmalı ve ilgili bölümlere konsultasyonu hızlıca gerçekleştirilmelidir. PT uzaması durumunda K vitamini oral alımı fayda sağlayabilir.

Warfarin kullanılmaması gereken durumlar şunlardır (54).

- Hamilelik
- Kanamaya eğilim ve diskretiler
- Planlanan bir invaziv girişim veya majör cerrahi operasyonun varlığı
- Kanama riski bulunan aktif ülser ya da aşikar kanama
- Eklampsi veya preeklampsi nedenli düşük
- Kanama kontrolünün yapılamadığı lomber ponksiyon

- Psikoz, demans ve ciddi bilişsel bozukluklar
- Warfarine karşı hassasiyet
- Aşırı alkol kullanımı
- Hemorajik inme öyküsü olması

2.3. COVID-19’da HİPERKOAGÜLABİLİTE ve ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

Aralık 2019’da Çin’in Wuhan şehrinde sebebi belirsiz pnömoni vakaları ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu vakaların araştırılmasıyla, etkeninin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni koronavirüs (COVID-19) olduğu saptanmıştır. COVID-19 insanlar arasında hızlı bulaş ile yayılmaya başlamış Ocak 2020’de World Health Organization (WHO) tarafından “Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu”, Mart 2020’de ise küresel salgın olarak bildirimi yapılmıştır. Türkiye’de ilk vaka 11 Mart 2020’de görülmüştür. İnsanlar arası bulaş direkt temas ve aerosoller ile olmaktadır. Hastalığın sık rastlanan belirtileri kuru öksürük, ateş, halsizlik olmakla birlikte baş-boğaz ağrısı, kas-eklem ağrıları, tat-koku kaybı, ishal de görülmektedir (55).Hastalık renal yetmezlik, çoklu organ yetmezliğine sebep olup mortal seyredebilir, hiç belirti görülmeden de geçirilebilir. Koroner arter hastalığı (KAH), diyabet, hipertansiyon (HT), serebrovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi ek hastalıklar ve ciddi enfeksiyonlar, yaş mortalite için önemli risk oluştururlar (56–58).Çalışmalarda komorbiditeleri bulunan, lenfopenik, D-dimeri artan, C-Reaktif Protein (CRP), troponin ya da laktat dehidrogenaz düzeylerinde artış olan hastalarda yakın takip önerilmiş ve bu gruptaki hastaların ciddi COVID-19 enfeksiyonu riski olduğu belirtilmiştir (59).

Hastaların ortalama %15’inde semptomların başlamasından 7-10 gün sonra ani bir kötüleşme, nefes darlığı ve ölüme giden bir seyrin olması bu hastalık için ayırt edicidir. Nötrofili, lenfopeni, eozinofil ve monosit sayılarında azalmanın ve nötrofil-lenfosit oranının hastalığın klinik açıdan ciddiyetinin habercisi olduğu belirtilmiştir. Nötrofil hakimiyetinin inflamasyonu şiddetlendirdiği ve sitokin disregülasyonuna, otoimmün, trombotik olaylara zemin hazırladığı ortaya koyulmuştur (60–62). D-dimerdeki yükseklik mortalite artışının ve kötü prognozün göstergesidir. VTE

profilaksisini standart dozda alan yoğun bakım hastalarında tromboemboli olaylarının %20-30 arttığı bildirilmiştir (63,64).

Otopsi yapılırken incelenen akciğerlerin %80-100'ünde pulmoner mikrovasküler tromboz geliştiği gösterilmiştir. İntrinsik prokoagulan özelliği olmadığı düşünülen COVID-19'un sitokin fırtınası sonrası immün sistem hücrelerinin ve endotel hücrelerinin doku faktörü ekspresyonlarını artırmasıyla koagülasyon kaskadında tetiklenmeye sebep olduğu belirtilmiştir (65,66). VWF ile faktör VIII artışı endotel hasarıyla ilişkili bulunmuş, mikrovasküler trombüsler katkı sağladığı belirtilmiştir. Solunum yetmezliği sonrası ortaya çıkan hipoksiyle kan viskozitesinde artış olması hipoksinin indükleyebileceği transkripsiyon faktörlerinde artışa sebep olup tromboz geliştirebilir. COVID-19'da pıhtılaşmanın aktive olması sıklıkla inflamatuvar cevapla ilişkilendirilmiştir (67,68).

COVID-19'a direkt etki eden bir ajan hala bulunamamıştır. Bu konuyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Kişisel hijyen, sosyal mesafe kurallarını uygulamak, maske takmak gibi kişisel önlemler alınabilmektedir. Aşı uygulanması, izolasyonun sağlanması, çevre dezenfeksiyonu hastalığa karşı alınabilecek diğer önlemlerdir. Pandemi kontrolü için toplu bağışıklama önerilmektedir (69,70).

COVID-19 ile antiyotensin dönüştüren enzim 2 reseptörünün etkileşimi sonucu COVID-19 hastalarının VWF düzeylerinde 5 kat artış saptandığından, endotel hasarı sebebi olabilir. Endotel disfonksiyonu ise tromboz gelişmesine sebep olan virchow triadının bir bileşenidir (71).

COVID-19 tanısı olanlarda venöz tromboembolinin sıklığı %10-35 arasındadır. Postmortem yapılan otopsilerdeki çalışmalar da dahil edilirse bu oran %60'a ulaşır. Bazı çalışmalar, DVT olmadan gelişen PE olgularının çoğunluğunda patolojinin, küçük ve orta çaplı pulmoner arterde bulunan trombozdan kaynaklandığını göstermiştir (72). Hastane yatışında hastalar antikoagülasyon için değerlendirilmeli ve mutlak kontrendikasyon yoksa profilaktik doz DMAH tedavisi verilmelidir. Antikogulan tedavinin veya profilaksinin başlama kararı hastalığın şiddet derecesiyle belirlenir. Hastane yatışı olmayan hafif vakalarda risk faktörü (majör travma, yakın zamanlı majör cerrahi, hareketsiz yaşam, obezite, aktif kanser) bulunmuyorsa profilaksi önerilmez. Hastane servisine yatışı gereken vakalarda

profilaktik doz, yoğun bakım yatışı gereken hastalarda ise tedavi dozunda antikoagülasyon önerilir. VTE profilaksi süresi için net fikir birliği oluşmamıştır. Yoğun bakım tedavisi alan, tromboz riski yüksek olan, ciddi D-dimer yüksekliği saptanan hastalarda taburculuk sonrası en az bir ya da bir buçuk ay DMAH profilaksisi önerilir (73).

Direkt oral antikoagülanlar taburculuktan sonra izlem gerektirmediği için ayaktan tedavide kullanılabilir. Vitamin K antagonistleri, INR takibi gerektirdiği için, hastaların sağlık servislerine temasını azaltmak için tercih edilmemektedir (74). European Society of Cardiology (ESC) kılavuzu COVID-19 hastalarında da geçerli olan orta-yüksek ve orta-düşük riskli bulunan hastalara önce antikoagülan tedavinin başlanmasını, hemodinamik unstabilite oluştursa hastanın reperfüzyon veya kateter tedavisi için değerlendirilmesini, yüksek riskli hastaların reperfüzyon ya da kateter tedavisine yönlendirilmesini önerir (75). COVID-19 olup PE açısından yüksek riskli bulunan hastalarda, önce sistemik fibrinolitik tedavi uygulanabilirliği değerlendirilmeli uygun değilse katater tedavisi açısından değerlendirilmelidir. COVID-19'da Dissemine Intavasküler Koagülasyon (DIC) gelişebilmektedir. DIC durumunda öncelikle altta yatan hastalığın tedavisi gerekir. DMAH ile profilaksi trombüs gelişimini azaltıp tedaviye katkı sağlayabilir. Uzun etkili antiplateletlerin, DIC gelişirse kesilmesi önerilir (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine ülkemizdeki tam kapanma dönemi olan 29.04.21-17.05.21 tarih aralığından önceki 6 ayda başvurup sonraki 6 ay içerisinde takibe gelen hastaların ulaşılabilen tüm INR değerleri dahil edilerek yapılan retrospektif ve tanımlayıcı nitelikte bir çalışmadır.

Çalışma öncesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden 10.08.2022 tarihinde tez konusu onayı (EK-1) alınmıştır.

Bu tez çalışması için Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.12.2022 tarih, E1/3087/2022 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır (EK-2).

3.2. ÇALIŞMA EVRENİ

Çalışma, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniğine;

1. Pandemi döneminde ülkemizdeki yasal tam kapanma döneminden önceki 6 (altı) ay olan 29.10.2020-29.04.2021 tarihleri ile sonraki 6 (altı) ay olan 17.05.21-17.11.2021 tarihleri arasında başvuran,
2. Çeşitli tıbbi endikasyonlar nedeniyle Warfarin kullanan ve INR takibine gelen
3. 18 yaş üstü erişkin ve verileri sistemde olan hastalardan oluşmaktadır.

Hariç Tutma Kriterleri:

1. Tam kapanma öncesi başvurusu olup, daha sonra takibe gelmeyen hastalar
2. Tam kapanma sonrası başvurusu olup, kapanma öncesi INR takibi olmayan hastalar
3. Antikoagulan kullanımı stoplanan hastalar.
4. İzlem sırasında vefat eden hastalar

Örneklem grubu; G-power programı aracılığı ile yapılan hesaplamada, %95 güç, %5 yanılma payı ve 0,40'lık (büyük) etki büyüklüğü ile araştırma için gereken örneklem büyüklüğü en az 112 katılımcı olarak belirlenmiştir. Araştırma kapsamında toplam 122 katılımcıdan veri toplanmış ancak dokuzu araştırmaya dahil edilmemiştir. Bu bağlamda 113 katılımcı ve %5 yanılma payı ve 0,40'lık etki büyüklüğü ile gerçekleştirilen araştırmada testin gücü %95,3 olarak belirlenmiştir.

Aile Hekimliği polikliniklerine belirlenen ICD-10 tanı kodları ile (I46, I46.9, I48, Z95, Z95.0, Z95.2, Z95.4, Z95.5, Z95.8, Z95.9, I25, I25.0, I25.1, I25.2, I25.9, D68, D68.8, D68.9, I26, I26.0, I26.9, I82, I82.8, I82.9) girişi olan 129 başvuru içinden, 7 hasta vefat ettiği için çıkarılmıştır. Kalan hastalardan 9'u istatistiksel verilerin dağılımını bozduğu için çıkarılmış ve 113 hasta çalışmaya dahil edilmiştir

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Vakaların verileri hastane kayıt sistemi aracılığıyla elde edilmiştir. Hasta dosyalarından dahil edilme kriterlerine uyanlar tespit edilmiş, hastaların demografik bilgileri (yaş ve cinsiyet), ulaşılabilen tüm PT, aPTT, INR, AST, ALT değerleri, COVID-19 geçirme, kronik hastalık durum ve tanıları kayıt altına alınmıştır. Hastaların belirlenen dönem ilaç kullanımları, diyet alışkanlıklarına ulaşamamıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma kapsamında elde edilen verilerin analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanılmıştır. Analizlerde hangi testlerin kullanılacağını belirlemek için normallik testi yapılmıştır. İlk olarak araştırmada verilerin dağılımını bozan uç değerler belirlenmiş, bu doğrultuda 122 katılımcının dokuzuna ilişkin veriler araştırma kapsamından çıkarılmıştır. Araştırmaya 113 katılımcı ile devam edilmiştir. Ayrıca INR, PT ve aPTT değerlerine ilişkin verilerin analizinde katılımcıların tamamı göz önünde bulundurulurken AST ve ALT değerlerine ilişkin verilerin analizinde sekiz kişinin COVID-19 sonrası verilerinin bulunmaması nedeniyle 105 katılımcının verileriyle analizler gerçekleştirilmiştir. Puanlardan elde edilen çarpıklık ve basıklık katsayıları ve Kolmogorov-Smirnov testi sonuçlarına göre verilere ilişkin puanların normal dağıldığı belirlenmiştir. Bu doğrultuda analizlerde parametrik test teknikleri kullanılmıştır. Araştırma kapsamında elde edilen verilere ilişkin tanılayıcı

istatistikler belirlenmiştir. COVID-19 kapanma öncesi ve sonrası INR, PT, aPTT, AST ve ALT değerleri arasında anlamlı bir farklılaşmanın olup olmadığının belirlenmesi amacıyla ilişkili örneklem t-Testi kullanılmıştır. Cinsiyet, kronik hastalık olma durumu ve COVID-19 geçirme durumuna göre kapanma öncesi ve sonrası INR, PT, aPTT, AST ve ALT değerleri arasında anlamlı bir farklılaşmanın olup olmadığının belirlenmesi amacıyla Karışık Ölçümler için İki Faktörlü ANOVA gerçekleştirilmiştir. Warfarin endikasyonu ve kronik hastalıklar için kapanma öncesi ve sonrası INR değerleri arasında anlamlı bir farklılaşmanın olup olmadığının belirlenmesi amacıyla ise alt gruplardaki katılımcı sayısının tutarsız olması ve bazı gruplarda bir ya da iki kişinin bulunması nedeniyle karışık ölçümler için İki Faktörlü ANOVA yerine gruplara düşen kişi sayıları göz önünde bulundurularak ilişkili örneklem t-Testi ve Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanılmıştır. Kapanma sonrası INR değeri ile yaş, cinsiyet ve kronik hastalık olma durumu arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.1. Kan Parametrelerinin Laboratuvar Referans Değerleri

Kan Parametreleri	Laboratuvar Referans Değerleri	
	Kadın	Erkek
PT	8.4-10.6 sn	8.4-10.6 sn
aPTT	23.9-33.2 sn	23.9-33.2 sn
INR	0,8-1,22	0,8-1,22
Alanin Aminotransferaz testi (ALT)	0-33 U/L	0-41 U/L
Aspartat Aminotransferaz testi (AST)	0-32 U/L	0-40 U/L

Kaynak: T.C.Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Biyokimya Laboratuvarı Test Rehberi

4. BULGULAR

COVID-19 Hastalarının Kişisel Bilgilerine Yönelik Bulgular

Araştırma kapsamındaki katılımcıların cinsiyetine, Warfarin endikasyonuna COVID-19 geçirme durumuna, kronik hastalıklarına, kronik hastalığı olma durumuna ve vefat durumuna ilişkin frekans ve yüzdelere ile yaşlarına ilişkin ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1’de hastaların 54’ü (%47,8) kadın, 59’u (%52,2) erkektir. Hastaların yaş ortalaması 64,08, en genç hasta 28, en yaşlı hasta ise 85 yaşındadır. Warfarin endikasyonları incelendiğinde hastaların 75’inde (%66,4) kalp kapak hastalığı olduğu, bunun ardından en çok koroner arter hastalığı 10 (%8,8) ve atrial fibrilasyon 10 (%8,8) olduğu görülmektedir. Hastaların 94’ü (%83,2) COVID-19 geçirmezken 19’u (%16,8) geçirmiştir. Hastaların 102’sinde (%90,3) kronik bir hastalık bulunmakta 11’inde (%9,7) ise bulunmamaktadır. Kronik hastalıklara bakıldığında ise 44 (%38,9) hastada diyabetes mellitus, 37 (%32,7) hastada ise hipertansiyon bulunduğu diğer hastalarda ise KOAH, hiperlipidemi, hashimato tiroiditi gibi hastalıklar görülmektedir.

Tablo 4.1. Katılımcılara ilişkin kişisel bulgular

Kişisel Bilgiler	Grup	n	%
Cinsiyet	Kadın	54	47,8
	Erkek	59	52,2
Yaş	Ortalama±SS	64,08±11,11	
	Ortanca (Min-Mak)	66 (28-85)	
	KAH	10	8,8
Warfarin Endikasyonu	SVO	6	5,3
	KKH	75	66,4
	VTE	4	3,5
	PE	8	7,1
	AF	10	8,8
COVID-19 Geçirme	Hayır	94	83,2
	Evet	19	16,8
	DM	44	38,9
	HT	37	32,7
	KOAH	6	5,3
	HL	5	4,4
	HASHIMOTO T.	3	2,7
	GONARTROZ	2	1,8
Kronik Hastalık	VENOZ	2	1,8
	KBH	1	0,9
	MALIGNITE	1	0,9
	F5LEIDEN	1	0,9
	Yok	11	9,7
	Var	102	90,3
Kronik Hastalık Olma Durumu	Yok	11	9,7

INR, PT, aPTT, AST ve ALT değerlerine ilişkin bulgular Tablo 4.2’de verilmiştir. Tablo 4.2 incelendiğinde değerlerin tamamının -1,5 / + 1,5 aralığında olması ($p>0,05$) dağılımın normal olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.2. Değerlere ilişkin bulgular

Değerler	Ortalama	Standart Sapma	Min. Değer	Mak. Değer	Çarpıklık	Basıklık
INR (Kap. Öncesi)	2,58	0,806	1	5,05	0,461	1,15
INR (Kap. Sonrası)	2,59	0,781	0,88	4,58	-0,314	0,337
PT (Kap. Öncesi)	24,98	8,270	9,21	51,2	0,584	1,357
PT (Kap. Sonrası)	24,83	7,803	7,88	45,1	-0,331	0,285
aPTT (Kap. Öncesi)	45,50	9,882	24,6	75,1	0,472	0,383
aPTT (Kap. Sonrası)	46,92	10,480	16,2	79,1	0,101	0,79
AST (Kap. Öncesi)	19,88	5,413	9,5	40	0,82	1,429
AST (Kap. Sonrası)	20,37	5,416	11,4	37,7	0,897	0,508
ALT (Kap. Öncesi)	17,48	6,611	4,2	38	0,741	0,583
ALT (Kap. Sonrası)	17,38	7,305	7,7	48,5	1,334	2,46

COVID-19 Kapanma Öncesi ve Sonrası INR, PT, aPTT, AST ve ALT Değerleri Arasındaki Farklılaşmaya Yönelik Bulgular

Hastaların kan değerlerinin kapanma durumu açısından incelenmesi için yapılan ilişkili örneklem t-testi Tablo 4.3’te sunulmuştur. Tablo 4.3’te hastaların INR, PT, aPTT, AST ve ALT’ye ilişkin kapanma öncesi değerleri ile kapanma sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna göre INR, PT, aPTT, AST ve ALT değerlerinde kapanma dönemi öncesinden sonrasına anlamlı bir artma ya da azalma gözlenmemektedir.

Tablo 4.3. Kan parametrelerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi

Değerler	Kapanma	n	Ortalama	S	sd	t	p
INR	Öncesi	113	2,58	0,806	112	-0,143	0,89
	Sonrası	113	2,59	0,781			
PT	Öncesi	113	24,98	8,270	112	0,190	0,85
	Sonrası	113	24,83	7,803			
aPTT	Öncesi	113	45,50	9,882	112	-1,898	0,060
	Sonrası	113	46,92	10,480			
AST	Öncesi	105	19,88	5,413	104	-0,977	0,33
	Sonrası	105	20,37	5,416			
ALT	Öncesi	105	17,48	6,611	104	0,156	0,88
	Sonrası	105	17,38	7,305			

Cinsiyet, Kronik Hastalık Olma Durumu ve COVID-19 Geçirme Durumuna Göre COVID-19 Kapanma Öncesi ve Sonrası INR, PT, aPTT, AST ve ALT Değerleri Arasındaki Farklılaşmaya Yönelik Bulgular

Hastaların kan değerlerinin cinsiyet, kronik hastalık olma durumu ve COVID-19 geçirme durumuna göre kapanma durumu açısından incelenmesi için yapılan Karışık Ölçümler için İki Faktörlü ANOVA sonuçları aşağıdaki tablolarda sunulmuştur.

Kan değerlerindeki farklılaşmanın kapanma süreci ile cinsiyet açısından incelenmesi Tablo 4.4'te verilmiştir. Tablo 4.4'e göre hastaların AST değerlerindeki farklılaşma üzerinde kapanma süreci ile cinsiyetin birlikte anlamlı bir etkisi bulunmaktadır ($p<0,05$). Ancak INR, PT, aPTT ve ALT değerlerindeki farklılaşmada kapanma süreci ile cinsiyetin birlikte anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Kan parametrelerindeki farklılaşmanın kapanma süreci ve cinsiyet açısından incelenmesi

Değerler	Cinsiyet	n	Kapanma Öncesi		Kapanma Sonrası		sd	Kapanma&Cinsiyet		Cinsiyet	
			Ortalama	S	Ortalama	S		F	p	F	p
INR	Erkek	54	2,51	0,884	2,54	0,866	1	0,021	0,88	0,894	0,35
	Kadın	59	2,65	0,728	2,65	0,698					
PT	Erkek	54	24,39	9,039	24,39	8,770	1	0,035	0,85	0,575	0,45
	Kadın	59	25,52	7,536	25,23	6,851					
aPTT	Erkek	54	46,15	9,752	47,76	10,850	1	0,062	0,80	0,661	0,42
	Kadın	59	44,90	10,046	46,14	10,161					
AST	Erkek	48	19,91	5,792	19,26	4,877	1	4,492	0,036*	1,140	0,29
	Kadın	57	19,84	5,124	21,31	5,705					
ALT	Erkek	48	18,32	7,654	17,84	8,395	1	0,280	0,59	1,003	0,32
	Kadın	57	16,77	5,556	16,99	6,294					

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kan değerlerindeki farklılaşmanın kapanma süreci ile kronik hastalık açısından incelenmesi Tablo 4.5'te verilmiştir. Tablo 4.5'e göre INR, PT, aPTT, AST ve ALT değerlerindeki farklılaşmada kapanma süreci ile kronik hastalık olma durumunun birlikte anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Kan parametrelerindeki farklılaşmanın kapanma süreci ve kronik hastalık açısından incelenmesi

Değerler	Kro. Hast.	n	Kapanma Öncesi		Kapanma Sonrası		sd	Kapanma&Cinsiyet		Cinsiyet	
			Ortalama	S	Ortalama	S		F	p	F	p
INR	Yok	11	2,53	0,878	2,81	0,529	1	1,4668	0,23	0,176	0,67
	Var	102	2,59	0,802	2,57	0,802					
PT	Yok	11	24,36	9,178	26,94	5,402	1	1,332	0,25	0,141	0,71
	Var	102	25,04	8,213	24,60	8,005					
aPTT	Yok	11	45,80	8,444	49,98	7,543	1	1,480	0,23	0,389	0,53
	Var	102	45,47	10,061	46,59	10,726					
AST	Yok	8	19,73	4,036	20,36	4,303	1	0,005	0,94	0,002	0,96
	Var	97	19,89	5,528	20,37	5,516					
ALT	Yok	8	19,10	7,404	21,98	13,057	1	1,749	0,19	2,270	0,13
	Var	97	17,34	6,566	17,00	6,593					

Kan değerlerindeki farklılaşmanın kapanma süreci ile COVID-19 geçirme açısından incelenmesi Tablo 4.6’da verilmiştir. Tablo 4.6’ya göre INR, PT, aPTT, AST ve ALT değerlerindeki farklılaşmada kapanma süreci ile COVID-19 geçirme durumunun birlikte anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Kan parametrelerindeki farklılaşmanın kapanma süreci ve COVID-19 geçirme açısından incelenmesi

Değerler	COVID-19	n	Kapanma Öncesi		Kapanma Sonrası		sd	Kapanma & Cinsiyet		Cinsiyet	
			Ortalama	S	Ortalama	S		F	p	F	p
INR	Hayır	94	2,63	0,799	2,65	0,743	1	0,219	0,64	2,962	0,088
	Evet	19	2,38	0,830	2,31	0,918					
PT	Hayır	94	25,31	8,254	25,43	7,582	1	0,560	0,46	2,598	0,11
	Evet	19	23,31	8,372	21,87	8,407					
aPTT	Hayır	94	45,43	9,759	46,87	9,864	1	0,006	0,94	0,022	0,88
	Evet	19	45,85	10,746	47,14	13,440					
AST	Hayır	94	19,88	5,601	20,35	5,287	1	0,008	0,93	0,002	0,96
	Evet	19	19,87	4,601	20,46	6,121					
ALT	Hayır	94	17,36	6,785	17,25	7,293	1	0,001	0,98	0,191	0,66
	Evet	19	18,02	5,893	17,95	7,533					

Warfarin Endikasyonları ve Kronik Hastalıklara Göre COVID-19 Kapanma Öncesi ve Sonrası INR Değeri Arasındaki Farklılaşmaya Yönelik Bulgular

Hastaların INR değerinin Warfarin endikasyonlarına göre ayrı ayrı incelenmesi için yapılan ilişkili örneklem t-testi ve Wilcoxon işaretli sıralar testi sonuçları aşağıdaki tablolarda sunulmuştur.

Tablo 4.7’de KAH hastalarının INR’ye ilişkin kapanma öncesi değerleri ile kapanma sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre KAH hastalarının INR değerinde kapanma dönemi öncesinden sonrasına anlamlı bir şekilde azalmıştır. Ancak SVO, KKH, VTE, PE ve AF hastalarının INR’ye ilişkin kapanma öncesi değerleri ile kapanma sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Warfarin endikasyonuna göre INR değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi

Değerler	Kapanma	n	Ortalama	S	sd	t	p
KAH**	Öncesi	10	2,07	1,127	9	-2,090	0,037***
	Sonrası	10	1,58	0,734			
SVO**	Öncesi	6	1,77	0,625	5	-1,572	0,12
	Sonrası	6	2,35	1,023			
KKH*	Öncesi	75	2,83	0,688	74	-,361	0,72
	Sonrası	75	2,86	0,612			
VTE**	Öncesi	4	2,14	0,812	3	-,730	0,46
	Sonrası	4	2,53	1,142			
PE**	Öncesi	8	2,18	0,352	7	-1,260	0,21
	Sonrası	8	2,40	0,183			
AF**	Öncesi	10	2,24	0,892	9	-1,070	0,28
	Sonrası	10	1,92	0,786			

*İlişkili örneklem t-testi, **Wilcoxon işaretli sıralar testi, *** $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hastaların INR değerinin kronik hastalıklara göre (sadece 5’in üzerinde katılımcının olduğu hastalıklar) ayrı ayrı incelenmesi için yapılan ilişkili örneklem t-testi ve wilcoxon işaretli sıralar testi sonuçları aşağıdaki tablolarda sunulmuştur.

Tablo 4.8’e göre HT, DM, HL ve KOAH hastalarının INR’ye ilişkin kapanma öncesi değerleri ile kapanma sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Kronik hastalıklara göre INR değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi

Değerler	Kapanma	n	Ortalama	S	sd	t	p
HT*	Öncesi	37	2,69	0,756	36	0,394	0,69
	Sonrası	37	2,65	0,797			
DM*	Öncesi	44	2,51	0,903	43	0,684	0,49
	Sonrası	44	2,41	0,850			
HL**	Öncesi	5	2,51	0,152	4	-0,674	0,50
	Sonrası	5	2,75	0,283			
KOAH**	Öncesi	6	2,61	0,651	5	-0,314	0,75
	Sonrası	6	2,60	0,113			

*İlişkili örneklem t-testi, **Wilcoxon işaretli sıralar testi

Kapanma Sonrası INR Değeri ile Yaş, Cinsiyet ve Kronik Hastalık Olma Durumu Arasındaki İlişkiye Yönelik Bulgular

Kapanma sonrası INR değeri ile yaş, cinsiyet ve kronik hastalık olma durumu arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları Tablo 4.9’da sunulmuştur. Tablo 4.9’a göre yaş, cinsiyet, kapanma öncesi INR değeri, COVID-19 geçirme durumu ve kronik hastalık olma durumu, kapanma sonrası INR değerinin %29’unu anlamlı bir şekilde açıklamaktadır ($p<0,05$). Standardize edilmiş regresyon katsayısına (Beta) göre değişkenlerin kapanma sonrası INR değeri üzerindeki göreceli önem sırası INR (kapanma öncesi), cinsiyet, kronik hastalık olma durumu, COVID-19 geçirme durumu ve yaştır. Regresyon katsayılarının anlamlılığına ilişkin t-testi sonuçları incelendiğinde ise sadece INR (kapanma öncesi) değişkenin kapanma sonrası INR değeri üzerinde anlamlı bir yordayıcı olduğu görülmektedir. Cinsiyet, kronik hastalık olma durumu, COVID-19 geçirme durumu ve yaş anlamlı bir etkiye sahip değildir. INR (kapanma

öncesi) değerindeki bir puanlık artış kapanma sonrası INR değerinde 0,482 puan artışa neden olmaktadır.

Tablo 4.9. INR çoklu doğrusal regresyon analizi sonuçları

	Değişkenler	B	Standart Hata	Beta	T	p
Model	Yaş	-0,007	0,006	-0,105	-1,234	0,22
	Cinsiyet	0,037	0,129	0,024	0,288	0,77
	INR (Kapanma öncesi)	0,482	0,080	0,497	6,022	0,000
	COVID-19	0,197	0,173	-0,095	-1,136	0,26
	Kronik Hastalık	-0,174	0,226	-0,066	-0,768	0,44
		R= 0,536	R ² = 0,287	F=8,628	p=0,000	

Cinsiyet, COVID-19 ve Kronik Hastalık Durumuna Göre COVID-19 Kapanma Öncesi ve Sonrası INR, PT, aPTT, AST ve ALT Değerleri Arasındaki Farklılaşmaya Yönelik Bulgular

Hastaların INR, PT, aPTT, AST ve ALT değerlerinin cinsiyet, COVID-19 ve kronik hastalık durumuna göre ayrı ayrı incelenmesi için yapılan ilişkili örneklem t-testi sonuçları aşağıdaki tablolarda sunulmuştur.

Tablo 4.10'a göre erkek ve kadın hastaların, COVID-19 geçiren ve geçirmeyen hastaların ve kronik hastalığı olan ve olmayan hastaların INR'ye ilişkin kapanma öncesi değerleri ile kapanma sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Bu durum cinsiyet, COVID-19 ve kronik hastalık durumunun kapanma öncesinden sonrasına INR değerinin değişimi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Tablo 4.10. Cinsiyet, COVID-19 ve Kronik Hastalık Durumuna göre INR değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi

Değerler	Kapanma	n	Ortalama	S	sd	t	p
Erkek	Öncesi	54	2,5184	0,88456	53	-0,173	0,86
	Sonrası	54	2,5403	0,86684			
Kadın	Öncesi	59	2,6520	0,72896	58	-0,004	0,99
	Sonrası	59	2,6523	0,69800			
COVID-19 Negatif	Öncesi	94	2,6300	0,79913	93	-0,302	0,76
	Sonrası	94	2,6563	0,74341			
COVID-19 Pozitif	Öncesi	19	2,3809	0,83074	18	0,702	0,49
	Sonrası	19	2,3140	0,91856			
Kronik Hastalık Yok	Öncesi	11	2,5345	0,87896	10	-1,106	0,29
	Sonrası	11	2,8185	0,52938			
Kronik Hastalık Var	Öncesi	102	2,5939	0,80243	101	0,244	0,81
	Sonrası	102	2,5751	0,80251			

Tablo 4.11'e göre erkek ve kadın hastaların, COVID-19 geçiren ve geçirmeyen hastaların ve kronik hastalığı olan ve olmayan hastaların PT'ye ilişkin kapanma öncesi değerleri ile kapanma sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Bu durum cinsiyet, COVID-19 ve kronik hastalık durumunun kapanma öncesinden sonrasına PT değerinin değişimi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Tablo 4.11. Cinsiyet, COVID-19 ve Kronik Hastalık Durumuna göre PT değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi

Değerler	Kapanma	n	Ortalama	S	sd	t	p
Erkek	Öncesi	54	24,3901	9,03919	53	-0,003	0,99
	Sonrası	54	24,3945	8,77039			
Kadın	Öncesi	59	25,5227	7,53665	58	0,323	0,75
	Sonrası	59	25,2359	6,85160			
COVID-19 Negatif	Öncesi	94	25,3176	8,25405	93	-0,127	0,89
	Sonrası	94	25,4317	7,58276			
COVID-19 Pozitif	Öncesi	19	23,3182	8,37287	18	1,184	0,25
	Sonrası	19	21,8756	8,40722			
Kronik Hastalık Yok	Öncesi	11	24,3652	9,17882	10	-0,967	0,36
	Sonrası	11	26,9424	5,40272			
Kronik Hastalık Var	Öncesi	102	25,0479	8,21371	101	0,545	0,59
	Sonrası	102	24,6064	8,00582			

Tablo 4.12'ye göre erkek ve kadın hastaların, COVID-19 geçiren ve geçirmeyen hastaların ve kronik hastalığı olan ve olmayan hastaların aPTT'ye ilişkin kapanma öncesi değerleri ile kapanma sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Bu durum cinsiyet, COVID-19 ve kronik hastalık durumunun kapanma öncesinden sonrasına aPTT değerinin değişimi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Tablo 4.12. Cinsiyet, COVID-19 ve Kronik Hastalık Durumuna göre aPTT değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi

Değerler	Kapanma	n	Ortalama	S	sd	t	p
Erkek	Öncesi	54	46,1574	9,75218	53	-1,268	0,21
	Sonrası	54	47,7691	10,85047			
Kadın	Öncesi	59	44,9056	10,04652	58	-1,472	0,15
	Sonrası	59	46,1441	10,16149			
COVID-19 Negatif	Öncesi	94	45,4326	9,75906	93	-1,697	0,093
	Sonrası	94	46,8748	9,86493			
COVID-19 Pozitif	Öncesi	19	45,8561	10,74643	18	-0,880	0,39
	Sonrası	19	47,1474	13,44017			
Kronik Hastalık Yok	Öncesi	11	45,8061	8,44421	10	-1,797	0,10
	Sonrası	11	49,9818	7,54374			
Kronik Hastalık Var	Öncesi	102	45,4712	10,06153	101	-1,424	0,16
	Sonrası	102	46,5905	10,72605			

Tablo 4.13'e göre erkek hastaların, COVID-19 geçiren ve geçirmeyen hastaların ve kronik hastalığı olan ve olmayan hastaların AST'ye ilişkin kapanma öncesi değerleri ile kapanma sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Bu durum cinsiyet, COVID-19 ve kronik hastalık durumunun kapanma öncesinden sonrasına AST değerinin değişimi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte kadın hastaların AST'ye ilişkin kapanma öncesi değerleri ile kapanma sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Kadınlarda AST değeri kapanma sonrasında öncesine göre anlamlı bir şekilde artmıştır.

Tablo 4.13. Cinsiyet, COVID-19 ve Kronik Hastalık Durumuna göre AST değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi

Değerler	Kapanma	n	Ortalama	S	sd	t	p
Erkek	Öncesi	48	19,9167	5,79293	47	0,866	0,39
	Sonrası	48	19,2604	4,87707			
Kadın	Öncesi	57	19,8491	5,12459	56	-2,217	0,031*
	Sonrası	57	21,3140	5,70593			
COVID-19 Negatif	Öncesi	86	19,8814	5,60138	85	-0,906	0,37
	Sonrası	86	20,3547	5,28738			
COVID-19 Pozitif	Öncesi	19	19,8737	4,60119	18	-0,386	0,70
	Sonrası	19	20,4684	6,12173			
Kronik Hastalık Yok	Öncesi	8	19,7375	4,03660	7	-0,368	0,72
	Sonrası	8	20,3625	4,30380			
Kronik Hastalık Var	Öncesi	97	19,8918	5,52810	96	-0,909	0,36
	Sonrası	97	20,3763	5,51645			

Tablo 4.14'e göre erkek hastaların, COVID-19 geçiren ve geçirmeyen hastaların ve kronik hastalığı olan ve olmayan hastaların ALT'ye ilişkin kapanma öncesi değerleri ile kapanma sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Bu durum cinsiyet, COVID-19 ve kronik hastalık durumunun kapanma öncesinden sonrasına ALT değerinin değişimi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Tablo 4.14. Cinsiyet, COVID-19 ve Kronik Hastalık Durumuna göre ALT değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi

Değerler	Kapanma	n	Ortalama	S	sd	t	P
Erkek	Öncesi	48	18,3229	7,65476	47	0,454	0,65
	Sonrası	48	17,8437	8,39587			
Kadın	Öncesi	57	16,7754	5,55650	56	-0,265	0,79
	Sonrası	57	16,9912	6,29442			
COVID-19 Negatif	Öncesi	86	17,3640	6,78528	85	0,159	0,87
	Sonrası	86	17,2535	7,29328			
COVID-19 Pozitif	Öncesi	19	18,0211	5,89374	18	0,035	0,97
	Sonrası	19	17,9579	7,53387			
Kronik Hastalık Yok	Öncesi	8	19,1000	7,40444	7	-0,976	0,36
	Sonrası	8	21,9875	13,05794			
Kronik Hastalık Var	Öncesi	97	17,3495	6,56612	96	0,527	0,59
	Sonrası	97	17,0010	6,59338			

Warfarin Endikasyonlarına Göre INR Risk aralıklarında COVID-19 Kapanma Öncesi ve Sonrası Değerler Arasındaki Farklılaşmaya Yönelik Bulgular

Risk gruplarına göre kalp kapak hastalığı olan hastaların INR değerinin kapanma dönemi kapsamında incelenmesi için yapılan ilişkili örneklem t-testi sonucu Tablo 4.15'te gösterilmiştir. Tablo 4.15'e göre kapanma öncesinde INR değeri 2,5'in altında olanların ve INR değeri 3,5'in üzerinde olanların INR değerlerinde kapanma öncesinden sonrasına anlamlı bir değişim bulunmaktayken INR değeri 2,5-3,5 arasında olanlarda anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Kapanma öncesinde INR değeri 2,5'in altında olanların, kapanma öncesi INR ortalamaları ile sonrası ortalamaları arasında anlamlı bir değişim bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre kapanma öncesi 2,5 altı risk grubunda olanlar (2,20), kapanma sonrası risk grubundan çıkmışlardır (2,74). Bu gruptaki hastaların INR değerleri anlamlı bir şekilde artış göstermiştir.

Kapanma öncesinde INR değeri 3,5'in üstünde olanların, kapanma öncesi INR ortalamaları ile sonrası ortalamaları arasında anlamlı bir değişim bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre kapanma öncesi 3,5 üstü risk grubunda olanlar (4,28), kapanma

sonrası risk grubundan çıkmışlardır (3,17). Bu gruptaki hastaların INR değerleri anlamlı bir şekilde azalma göstermiştir.

Kapanma öncesinde INR değeri 2,5-3,5 aralığında olanların, kapanma öncesi INR ortalamaları ile sonrası ortalamaları arasında anlamlı bir değişim bulunmamaktadır ($p>0,05$). Bununla birlikte hastalar hem kapanma öncesinde (2,91) hem de kapanma sonrasında (2,87), 2,5-3,5 aralığında kalmışlardır.

Tablo 4.15. Kalp Kapak Hastalığı Olanların INR Risk Gruplarında INR değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi

Değerler	Kapanma	n	Ortalama	S	sd	t	P
Kapanma Öncesi INR Değeri 2,5'in altında olanlar	Öncesi	26	2,20	0,249	25	4,115	<0,001*
	Sonrası	26	2,74	0,676			
Kapanma Öncesi INR Değeri 2,5-3,5 arasında olanlar	Öncesi	40	2,91	0,206	39	0,444	0,66
	Sonrası	40	2,87	0,453			
Kapanma Öncesi INR Değeri 3,5'in üstünde olanlar	Öncesi	9	4,28	9	8	2,962	0,018*
	Sonrası	9	3,17	9			

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Risk gruplarına göre kalp kapak hastalığı olmayan hastaların INR değerinin kapanma dönemi kapsamında incelenmesi için yapılan ilişkili örneklem t-testi ve Wilcoxon İşaretli Sıralar testi sonucu Tablo 4.16'da gösterilmiştir. Tablo 4.16'ya göre kapanma öncesinde INR değeri 2'nin altında olanların, 2-3 aralığında olanların ve 3'ün üzerinde olanların INR değerlerinde kapanma öncesinden sonrasına anlamlı bir değişim bulunmamaktadır.

Kapanma öncesinde INR değeri 2'nin altında olanların, kapanma öncesi INR ortalamaları ile sonrası ortalamaları arasında anlamlı bir değişim bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna göre kapanma öncesi 2 altı risk grubunda olanlar (1,29), kapanma sonrası risk grubundan kalmışlardır (1,46).

Kapanma öncesinde INR değeri 2-3 aralığında olanların, kapanma öncesi INR ortalamaları ile sonrası ortalamaları arasında anlamlı bir değişim bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna göre kapanma öncesi 2-3 aralığında olanlar (2,43), kapanma sonrasında da aynı aralıkta kalmışlardır (2,44).

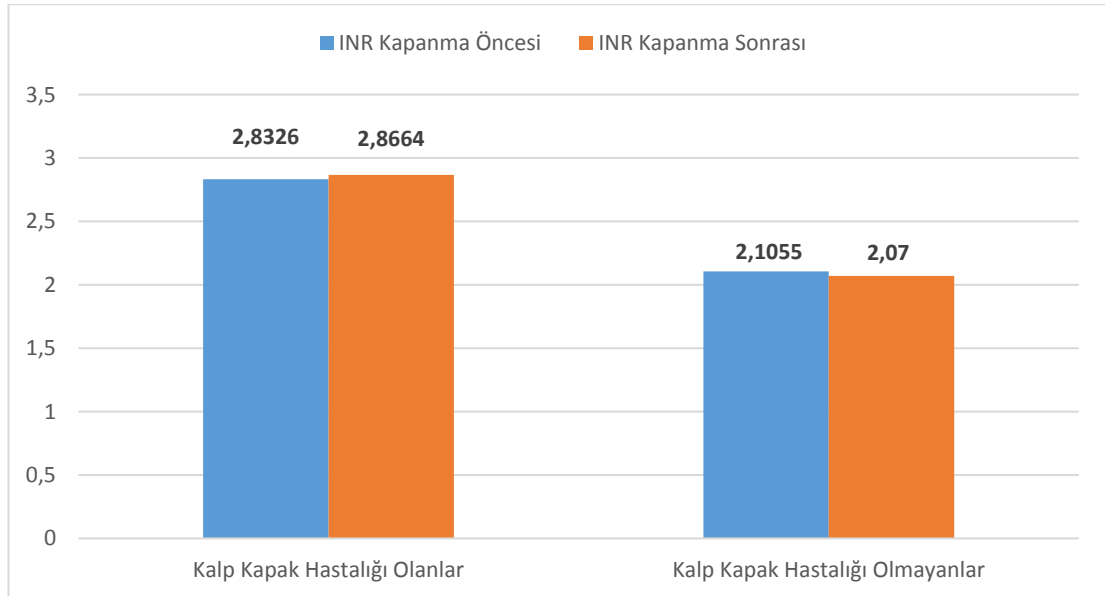
Kapanma öncesinde INR değeri 3'ün üstünde olanların, kapanma öncesi INR ortalamaları ile sonrası ortalamaları arasında anlamlı bir değişim bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ancak anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen kapanma öncesi 3 üstü risk grubunda olanlar (3,58), kapanma sonrası risk grubundan çıkmışlardır (2,53). Bu gruptaki hastaların INR değerlerinde anlamlı olmasa da bir azalma görülmektedir.

Tablo 4.16. Kalp Kapak Hastalığı Olmayanlarda INR Risk Gruplarında INR değerinin kapanma dönemi açısından incelenmesi

Değerler	Kapanma	n	Ortalama	S	sd	t/Z	P
Kapanma Öncesi	Öncesi	15	1,29	0,304			
INR Değeri 2'nin altında olanlar*	Sonrası	15	1,46	0,751	14	1,189	0,25
Kapanma Öncesi	Öncesi	19	2,43	0,265			
INR Değeri 2-3 arasında olanlar*	Sonrası	19	2,44	0,632	18	0,103	0,92
Kapanma Öncesi	Öncesi	4	3,58	0,645			
INR Değeri 3'ün üstünde olanlar**	Sonrası	4	2,53	0,437	3	1,826	0,068

*İlişkili örneklem t-testi, **Wilcoxon işaretli sıralar testi

Kalp kapak hastalığı bulunma durumuna göre kapanma öncesi ve sonrası INR değerlerinin ortalamaları Şekil 4.1'deki gibidir.



Şekil 4.1. Kalp kapak hastalığına göre kapanma öncesi ve sonrası INR değerlerinin ortalamaları

5. TARTIŞMA

COVID-19 pandemisi nedeniyle yapılan kısıtlamalar; COVID-19'a yakalanma korkusu sonucu hastane başvurusunda azalmaya, gerekli kontrollerin hastanede doktor kontrolünde yapılamamasına, kaygı-stres düzeyinde artışa, kapanma ve sokağa çıkma yasağı nedenli hareketsizliğe, yeme düzenlerinde değişikliğe sebep olup özellikle kronik hastalığı bulunanlarda takip ve kontrollerin aksamasında etkili rol almıştır (76,77). Diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları ve diğer benzer kronik durumlarla yaşayan hastalar, akut bir hastalık atağının önlenmesini ve tedavinin etkinliğini sağlamak için periyodik kontrollere ihtiyaç duyarlar. Bu hasta gruplarından biri, Warfarin ile oral antikoagülasyon alan hastalardır, çünkü bu hastalar INR ile düzenli olarak izlenmesi gerekir (78). Polikliniklere ayaktan başvuran, çeşitli nedenlerle Warfarin kullanan hastaların kapanma dönemi cinsiyet, yaş, kronik hastalık, COVID-19 enfeksiyonu geçirme durumlarına göre retrospektif bakılan laboratuvar tetkiklerinde PT, aPTT, INR, AST, ALT değerlerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda kapanma döneminde izlemlerin aksamasının INR düzeylerinde anlamlı değişikliğe neden olmadığını, aynı zamanda karaciğer fonksiyon testlerinde de anlamlı değişikliğe neden olmadığını saptadık.

Yapılan çalışmalarda kapanma döneminde birçok kronik hastalığın izleminin yapılamaması, ya da bireylerin COVID-19 geçirmiş olmasının etkisiyle metabolizma regülasyonunda anlamlı bozulmalar görülmüş olmasına rağmen, Warfarin kullanan hastalarda yapılan az sayıda çalışmada çelişkili bulgular vardı. Örneğin, Şubat 2021'de Avustralya'da Zinelluve ark. tarafından 7440 COVID-19 hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastalığı ağır geçiren 2331 hastanın diğer hasta gruplarına oranla INR düzeyinde önemli ölçüde uzama olduğuna dikkat çekmiştir (79). Mart 2021'de ABD'de Pearson ve ark. tarafından yapılan başka bir meta-analiz çalışmasında da INR düzeylerinde anlamlı artış belirlenmiştir ve INR düzeylerindeki artışın sebebi, bulaşma korkusu nedeniyle hastalar tarafından sağlık sisteminden gönüllü olarak kaçınılması olabilir. Warfarin kullanan hastaların çoğunluğunun ayakta tedavi gördüğü göz önüne alındığında, testten kaçınmak veya teste erişimin azalması, Warfarin kullanan hastaları orantısız bir şekilde etkileyecektir. Bu hasta

grubunda olumsuz kanama olayları riski nedeniyle laboratuvar kullanımının ve bakıma erişimin azaldığı pandemi döneminde supraterepötik INR sonuçlarının artması önemlidir (4). Sghaier ve ark.'nın ağustos 2020'de Afganistan'da 100 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada, 1 aylık karantina döneminden sonraki ilk tıbbi temasta hastaların INR düzeyi terapötik aralıkta kalmış anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Sonuçta sosyal mesafe ve kapanma süreci tedavinin takibini etkilememiştir. Bu hastaların %49'u INR'lerini kendileri takip etmiş %20'si arayıp kendilerini tedavi eden doktorları ile %31' i ise başka bir doktor ile görüşmüş (80). Biz de çalışmamızda tam kapanma döneminin, Warfarin kullanan hastalarda INR düzeyleri üzerinde anlamlı etkisi olmadığını tespit ettik. Yukarıdaki çalışmalardan yola çıkılarak pandemide Warfarin kullanan hastalarda INR düzeyleri üzerine yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu COVID-19 hastalığı etkisi üzerine yoğunlaşmaktadır. Belirlenen sürede takip edilen hastalarda INR düzeylerinde anlamlı değişme olmamasının birincil nedeni diğer çalışmalardaki gibi pandemi dönemi boyunca olan sosyal kısıtlılıklar değil, sokağa çıkma yasakları da dahil resmi tam kapanma dönemi olan 3 haftalık süreci baz almamızdır. Diğer nedenler, araştırmanın tek merkez üzerinden gerçekleştirilmesi, hastalarımızın büyük çoğunluğunun COVID-19 geçirmemiş olması olabilir.

2016'da yapılan bir meta-analiz çalışmasında hastanede doktor kontrolünde INR monitorizasyonu ile hastaların evlerinden yaptıkları monitorizasyon arasında majör-minör kanama olayları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ve evlerinden takipli olanlarda anlamlı derecede daha az tromboembolik olay gözlenmiştir. Bunun sebebi INR takibi ile ilgili hastalara verilen eğitimler olarak açıklanmıştır (78). Bizim çalışmamızda da hastaların takipsiz kaldığı dönemde Warfarin kullanımı nedeni komplikasyon ile acil servise başvuru olmadığı gözlenmiştir.

Türkiye'de yapılan 2021 kişinin değerlendirildiği bir çalışmada kanamaya yatkınlık saptanmış örneklem grunda acil komplikasyonlar görülmüş, izlem aksamasıyla ilişkisi saptanmıştır. Hastaların %41'inde ayaktan INR kontrolünde eksiklik bulunmuştur. Pandemi sırasında izlem eksikliği antikoagülan kullanan hastalarda terapötik aralıktaki INR süresinin (TTR) azalmasına ve kanamaya sebep olmuştur. Hastaların çoğunluğu kanama durumunda bile tıbbi destek almamıştır (81). Çalışmamızla komplikasyonlar açısından çelişmesinin sebebi hasta grubumuzun az,

kapanma süresinin kısa, tedavinin online ya da telefon ile sağlanması ve aile hekimliğinde takipli hastaların yüksek riskli grupta bulunmaması olabilir.

Çin’de Mayıs 2020’ de Xiong ve ark. tarafından 1105 COVID-19 hastası dahil edilerek yapılan ve 9 araştırmayı içeren ve hastalığın PT, aPTT, D-dimer değerleri üzerine etkisinin incelendiği meta-analiz çalışmasında PT ve D-dimer değerlerinde anlamlı artış tespit edilirken aPTT değerlerinde anlamlı fark görülmemiştir (82). Al-Saadi ve ark.’larının 2021’de Irak’ ta yaptıkları bir çalışmada da PT’de anlamlı artış aPTT’de anlamlı azalma saptanmıştır (83). Nisan 2020’de İngiltere’de 216 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada hastaların %20’sinin aPTT sonuçlarında anlamlı artış olduğu belirtildi (84). Aralık 2020’de İran’da Bashash ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ağır vakalarda PT ve aPTT değerlerinin anlamlı yüksek olduğunu ortaya koysa da, ortalama değerleri, ağır olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmamıştır. Ancak, ağır hastalarda D-dimerlerin ortalama değerinin ağır olmayan vakalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösteren verilerden yararlanarak, D-dimer yükselmesinin hastalığın ilerlemesine ve kötü klinik tabloya katkıda bulunabileceğini düşünmüşlerdir (85). Temmuz 2020’de Lin ve ark. tarafından Çin’de yapılan ve 13 araştırmayı içeren bir meta-analiz çalışmasında ise çalışmaya dahil edilen 1341 hastanın pandemi süreci boyunca PT, aPTT düzeylerinde anlamlı değişiklik görmemişlerdir (86).

Bu araştırmalar ışığında biz de yaptığımız çalışmalar sonucunda hastaların kapanma öncesi ve sonrası PT ve aPTT ortalamalarında anlamlı bir fark tespit etmedik.

Carobene ve ark.’larının İtalya’da Nisan 2020’de karantina döneminin çeşitli biyokimyasal belirteçler üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında AST, ALT düzeyleri üzerine anlamlı etki saptamamışlardır (87). Kunutsor ve ark.’larının 2020 yılında yaptıkları 10.540 hastayı içeren ve Çin’de yapılan 16 retrospektif kohort çalışmasının dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında AST ve ALT düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Bunun sebebi hastaların COVID-19 geçirmesi olabilir. COVID-19’un dolaşım ve hücreler üzerindeki etkisi karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya sebep olmuştur (88). Bizim çalışmamızda hastaların sadece 19’u COVID-

19 geçirdiği için karaciğer fonksiyon test düzeylerinde değişiklik saptamamış olabiliriz.

Jontez ve ark.'larının Slovenya'da COVID-19 kısıtlamalarının laboratuvar parametreleri üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada AST düzeylerinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Bu alışma COVID-19 kısıtlamasının sağlıklı yetişkinlerde yaşam tarzı, beslenme ve serum belirteçlerinin değişimi üzerine etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır (89). Çalışmamızda kadınlarda AST düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş olsa bile normal değer aralıklarında bulunduğundan klinik olarak anlamı yoktur.

2021'de Doğan ve ark. tarafından AF ve prostetik kapak hastalığı bulunan 312 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada da INR düzeylerinde anlamlı uzama olduğu saptanmıştır (5). Emren ve ark.'larının Türkiye' de yaptıkları INR düzeyinin terapötik aralıktaki bulunduğu sürenin değerlendirildiği bir çalışmada valvüler AF'li hastalarda TTR anlamlı değişim göstermemiştir (81). Bizim alışmamızda da benzer şekilde terapötik aralıktaki INR anlamlı değişim göstermemiştir.

Ocak 2021'de Karataş ve ark.'larınınTrkiye'de diyabet hastası olan ve olmayanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada pandemideki kapanma dönemlerinin diyet ve egzersizde bozulmaya neden olduğunu saptamışlardır. Diyabet tanılı olanlar da olmayanlar da bu süreçte kilo almışlardır. Diyabet hastalarının HbA1c, kan glukoz ve lipid düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. Diyabeti olmayanlarda anlamlı değişiklik gözlenmemiş ve LDL ile trigliserit düzeylerinde anlamlı olmayan azalma tespit edilmiştir (90). Yine Khare ve ark.'larının Hindistan'da ocak 2021'de yaptıkları çalışmada kısıtlama dönemi sonrası diyabet hastalarının HbA1c düzeyi %0.51 artmış olarak bulunmuştur. Artmış HbA1c,komplikasyonların yıllık insidansını artırabileceği için iyi bir glisemik kontrol sağlanması gerektiğini belirtmişlerdir (91). Biz alışmamızda çeşitli kronik hastalıklar nedeni ile Warfarin tedavisi alan hastaların laboratuvar parametrelerinde anlamlı değişiklik saptamadık. Bunun sebebi kapanma sürecinin kısa olması olabilir. Daha uzun süreleri kapsayan çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Retrospektif bir çalışmada Tip 1 diyabetes mellituslu hastaların karantina sırası glisemik kontrolü bir önceki yılın aynı zaman dilimi ile karşılaştırılmıştır.

Glisemik kontrolün karantina sürecinde daha kötü olduğu ve insülin tedavi dozlarının daha yüksek uygulandığı bulunmuştur. Sebebinin hastaların fiziksel aktivitelerinin azalmasından, beslenme alışkanlıklarının değişmesinden ve kaygı seviyelerindeki yükselmeden olabileceğini belirtmişlerdir (89). Bu çalışmalara bakarak kısıtlama süreçleri kronik hastalıkların takibinde aksamaya neden olmuş ve tedavi dozlarında düzenleme gerekliliği olduğunu ortaya çıkarmıştır. Çalışmamızda Warfarin kullanımı olan hastalarda kısıtlama süreçlerinde tedavi ve takiplerindeki aksamaların laboratuvar parametrelerine etkisi gözlemlenmiştir.

Aajal ve ark.'larının kalp hastalığı ve HT tanılı hastaların üzerinde pandeminin etkisini araştırdıkları bir çalışmada HT tanılı hastalarda anlamlı fark gözlenmemiştir. Kalp yetmezliği olanlarda risk olarak anlamlı artış ve kardiyovasküler olayların görülme sıklığında da anlamlı artış saptanmıştır. Bunun sebebi hareketsiz yaşama ve günlük kalori alımında artış olmasına bağlanmıştır (92).

Kapak hastalıkları tanı grubu olarak diğer çalışmalarda ayrılmamış, COVID-19'da ve AF'de INR düzeylerine bakılmıştır. Hedef INR düzeyi farkı nedeniyle çalışmamızda KKH'nı ayrı sınıflandırdık ve anlamlı farklılıklar bulduk. Birebir aynı çalışma olmadığı için KKH üzerine tartışılacak önemli bulguya rastlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda tam kapanma döneminin, Warfarin kullanan hastalarda INR ve karaciğer fonksiyon test düzeyleri üzerinde etkisinin gözlenmemesi hastaların telefonla ya da online olarak kardiyolog, nörologlarına ulaşım danışabilmeleri, yine aile hekimlerine ulaşım kolay olduğundan hastaların takipleri kapanma döneminde düzenli olabilir. Bunun ışığında pandemi döneminde INR düzeylerinde anlamlı değişikliğe ve ciddi acil komplikasyonlarla acil servis başvurusuna neden olmamış olabilir. Aynı zamanda tam kapanma süresinin kısalığı izlem aksamasına neden olmamış olabilir.

Pandemide Warfarin kullanan hastalarda INR düzeyleri üzerine yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu COVID-19 hastalığı etkisi üzerine yoğunlaşmaktadır (4,79,93). Bizim örneklem grubumuzda 113 hastanın sadece 19'u (%16,3) COVID-19 geçirmişti, bu da INR düzeylerine hastalığın etkisini görmek için yeterli değildi. Biz bu çalışmada izlemin aksamasında kapanma döneminin etkisini görmeye yoğunlaştık.

Çalışmamızın kısıtlılıkları sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip, tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olmasıdır. Tek merkezde ve sadece aile hekimliği polikliniğine ayaktan başvuran hastaların verileriyle yapılan bir çalışma olması nedeniyle sonuçların evrene genellenmesi doğru olmamakla birlikte çok merkezli, prospektif, COVID-19 geçiren hastaların daha çok bulunduğu çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bir diğer kısıtlılığımız ise yaş olarak 18 yaş ve üzerindeki hastaların dahil edilmesi sebebiyle elde edilen sonuçları 18 yaş altındakileri yansıtmamasını bekleyemeyiz. Çalışma retrospektif olduğu için komorbidite bilgileri açısından hastane sistemindeki mevcut veriler kadarıyla ulaşılabilmektedir ve INR üzerine etki edecek ilaç kullanımı ya da beslenme alışkanlıkları öğrenilememiştir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma kapanma sürecinin Warfarin kullanan hastalarda INR üzerine etkisini değerlendirmek için hastanemiz Aile Hekimliği polikliniklerine ayaktan başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda INR, PT, aPTT, AST ve ALT değerlerinde kapanma dönemi öncesinden sonrasına anlamlı bir artma ya da azalma saptanmamıştır. Hastaların AST değerlerindeki farklılaşma üzerinde kapanma süreci ile cinsiyetin birlikte anlamlı bir etkisi saptanmıştır ve kadınlarda AST değeri kapanma sonrasında öncesine göre anlamlı şekilde artmıştır ancak klinik olarak anlamlı değildir.

Warfarin endikasyonu açısından yapılan incelemelerde KAH tanılı hastaların INR' ye ilişkin kapanma öncesi değerleri ile kapanma sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuş olup kapanma sonrasında azalış göstermiştir. Diğer tanılarda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Ek kronik hastalıklar açısından bakıldığında HT, DM, HL ve KOAH hastalarının INR'ye ilişkin kapanma öncesi ile sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Kalp kapak hastalıkları bulunanlarda kapanma öncesi INR değeri 2,5'in altında olanların, kapanma sonrasında INR'si anlamlı artış göstermiştir. INR değeri kapanma öncesi 3,5'in üstünde olanların kapanma sonrasında INR'si anlamlı azalış göstermiştir. INR değeri 2,5-3,5 aralığında olanların kapanma öncesi sonrası INR ortalamalarına bakıldığında ise anlamlı değişim saptanmamıştır ve 2,5-3,5 aralığında kalmışlardır.

Kalp kapak hastalığı bulunmayanlarda kapanma öncesi INR değeri 3' ün üzerinde olanların kapanma öncesi ve sonrası ortalamaları arasında anlamlı değişim olmamasına rağmen kapanma öncesi risk grubunda bulunanlar kapanma sonrası hedef tedavi aralığına ulaşmışlardır. Bu hastaların INR düzeylerinde anlamlı olmasa da bir azalış görülmüştür.

Pandemide yaşanılan sosyal kapanma sũreçlerinin net ve objektif etkilerini gũrmek için prospektif, randomize kontrollũ ve daha bũyũk örneklem gruplarında çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu dũřũnmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Demir M., Tekgündüz E. Antitrombotik ve Antikoagulan Kullanım İlkeleri. *Balkan Medical Journal*. 2010;(1): 69-73.
2. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive Summary. *Chest*. Şubat 2012;141 (2):7S-47S.
3. Kenan E, Korkut Kurtoğlu Y. Varfarin Kullanan Hastaların Tedaviye Uyumu ve Hedef INR Değerini Etkileyen Faktörler. *Türk J Fam Pract*. 2022;26 (2):66-71.
4. Pearson LN, Johnson SA, Greene DN, Chambliss AB, Farnsworth CW, French D, et al. Side-Effects of COVID-19 on Patient Care: An INR Story. *J Appl Lab Med*. 2021;6 (4):953-961.
5. Tolga D, Fatih L. The short-term effect of the COVID-19 pandemic on the management of Warfarin therapy. *Kardiologija*. 2021;61 (7):55-59.
6. Ng TKY, Kwok CKC, Ngan GYK, Wong HKH, Zoubi FA, Tomkins-Lane CC, vd. Differential Effects of the COVID-19 Pandemic on Physical Activity Involvements and Exercise Habits in People With and Without Chronic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022;103 (7):1448-1465.e6.
7. Carvalho ACA. Hemostasis and Thrombosis. Ed: Schiffman FJ. *Hematologic Pathophysiology*. Lippincott-Raven. Philadelphia-New York, 1998: p. 161-244.
8. Appleby RD, Olds RJ. The inherited basis of venous thrombosis. *Pathology (Phila)*. 1997;29 (4):341-347.
9. Rodgers GM, Foerster J, Paraskevas F, Greer JP, Thrombosis and antithrombotic Therapy. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 1999. Williams and Wilkins (1999): p. 1781-1818.
10. Thomas DP, Roberts HR. Hypercoagulability in venous and arterial thrombosis. *Ann Intern Med*. 1997;126 (8):638-644.
11. Kearon C. Natural History of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107 (23_suppl_1):I-22.
12. Wong P, Baglin T. Epidemiology, risk factors and sequelae of venous thromboembolism. *Phlebology*. 2012;27 (2_suppl):2-11.
13. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *The Lancet*. 2012;379 (9828):1835-1846.
14. Heit JA. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Mart 2008;28 (3):370-372.
15. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107 (23_suppl_1):I-4.
16. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med*. 1998;158 (6):585-593.
17. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost*. 2007;98 (10):756-764.
18. Keenan CR, White RH. The effects of race/ethnicity and sex on the risk of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13 (5):377.
19. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of Venous Thromboembolic Disease Associated With Hormonal Contraceptives and Hormone Replacement Therapy: A Clinical Review. *Arch Intern Med*. 2004;164 (18):1965-1976.
20. Hannaford PC. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2011;127:S30-4.

21. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44 (2):62-69.
22. Ribeiro DD, Lijfering WM, Barreto SM, Rosendaal FR, Rezende SM. Epidemiology of recurrent venous thrombosis. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45:1-7.
23. Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YG, vd. Current and Former Smoking and Risk for Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Med.* 2013;10 (9):e1001515.
24. Pabinger I, Grafenhofer H. Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32 (5-6):322-324.
25. Walker ID, Greaves M, Preston FE. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2001;114 (3):512-528.
26. Kaysı A. İç hastalıkları: (semyoloji). Alfa yayınları; 2007; p.910-934
27. Handin RI, Lux SE, Stossel TP. *Blood: Principles and Practice of Hematology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 2358 s.
28. Triplett DA. Coagulation and Bleeding Disorders: Review and Update. *Clin Chem.* 2000;46 (8):1260-1269.
29. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015 Jan;29 (1):17-24.
30. Bajaj SP, Joist JH. New Insights into How Blood Clots: Implications for the Use of APTT and PT as Coagulation Screening Tests and in Monitoring of Anticoagulant Therapy. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25 (4):407-418.
31. Linhardt, R.J. and N.S. Gunay, Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost*, 1999. 25 Suppl 3: p. 5-16.
32. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141 (2, Supplement):e44S-e88S.
33. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141 (2, Supplement):e24S-e43S.
34. Franchini M, Liumbruno G, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy. *Blood Transfus Trasfus Sanguie.* 2015;14.
35. Töbü M. Antikoagulan tedavi. İlk Basamak Kursu İzmir. 2006. http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/5_IBK_09.pdf (Erişim tarihi:27.02.2023)
36. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu, Türk Toraks Dergisi 2021, p.52-59. <https://toraks.org.tr/site/sf/books/2021/06/c0eefce4d5d10929930f7f1abd7b2e48055dac42e01827898a08ec0ee4e961e7.pdf> (Erişim tarihi:24.02.23)
37. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *CHEST.* 2001;119 (1):8S-21S.
38. Timson DJ. Dicoumarol: A Drug which Hits at Least Two Very Different Targets in Vitamin K Metabolism. *Curr Drug Targets.* 2017;18 (5):500-510.
39. Rettie AE, Tai G. The Pharmacogenomics of Warfarin. *Mol Interv.* 08 Ocak 2006;6 (4):223.
40. Majerus PW. Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. *Goodman Gilman's Pharmacol Basis Ther.* 2001;1519-1538.

41. Kayaalp O, Antitrombotik İlaçlar: Antikoagülan İlaçlar, Antitrombotik İlaçlar ve Trombolitik İlaçlar. Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe Taş Yayınları. 45:2018; p. 592-600.
42. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic Therapy in Children. CHEST. 2001;119 (1):344S-370S.
43. Fasco MJ, Principe LM, Walsh WA, Friedman PA. Warfarin inhibition of vitamin K 2,3-epoxide reductase in rat liver microsomes [Internet]. ACS Publications. American Chemical Society; 2002 [a.yer 26 Feb 2023]. Erişim adresi: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/bi00293a031>
44. Özgenel ŞM. Varfarine bağlı kanamalarda risk faktörlerinin karşılaştırılması. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2010, Edirne.
45. Van Den Besselaar A, Poller L, Tripodi A. Definition of the International Normalized Ratio (INR) and its consequences for the calibration procedure of thromboplastin preparations: a rebuttal. J Thromb Haemost. 2004;2 (8):1490-1.
46. Cook-Campbell J, Sefton M. Discharge teaching about Warfarin: patient retention of knowledge. Home Healthc Now. 2010;28 (6):366-374.
47. Orak M, Dursun R, Üstündağ M, Özhasenekler A, Durgun HM, Güloğlu C. Demographic Analysis of Complications of Warfarin Treatment and Factors Affecting Mortality. J Acad Emerg Med. 2013;12 (3).
48. Tripodi A, Chantarangkul V, Braga M, Poller L, Cate JW ten, Besselaar AMHP van den, et al. Results of a Multicenter Study Assessing the Status of Standardization of a Recombinant Thromboplastin for the Control of Oral Anticoagulant Therapy. Thromb Haemost. 1994;72 (8):261-267.
49. İmdat D. Antikoagülan tedavi ilkeleri. III. Hematoloji İlk Basamak Kursu. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi; 2000. p. 67-75. <https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/antikoagulan.pdf> (Erişim tarihi:24.02.23)
50. Hirsh J. Anticoagulants: The old and the new. Hematology. 1996;74-78.
51. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a Practical Guide to the Dietary Management of Patients on Warfarin. Nutr Rev. 1999;57 (9):288-296.
52. Kern WF. PDQ Hematology. PMPH-USA; 2002. 452 s.
53. Guyatt GH, Akl EA, CrowtherM GD, Schünemann HJ. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9 th. Chest. 2012;141 (Suppl 2):747.
54. Nilsson GH, Björholt I, Johnsson H. Anticoagulant treatment in primary health care in Sweden – prevalence, incidence and treatment diagnosis: a retrospective study on electronic patient records in a registered population. BMC Fam Pract. 2003;4 (1):3.
55. Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı 2022. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemioloji-ve-tani.html>.
56. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020;55 (3):105924.
57. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020;395 (10229):1054-62.
58. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. Aging. 2020;12 (7):6049-6057.
59. Lagier JC, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;36:101791.
60. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;71 (15):762– 768

61. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395 (10223):497-506.
62. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27 (6):992-1000.e3.
63. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120 (5):876-878.
64. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147.
65. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020;8 (7):681-686.
66. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46 (6):1089-1098.
67. Gupta N, Zhao Y. Y, Evans CE. Stimul Thromb Hypoxia Thromb Res. 2019;181:77-83.
68. Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*. 2020 Sep;48 (9):1358-1364.
69. Saydam N. COVID-19 Enfeksiyonunda epidemiyoloji ve korunma. *Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi*. 2020;1:1-7.
70. Kaplan AK, Sahin MK, Parildar H, Adadan Guvenc I. The willingness to accept the COVID-19 vaccine and affecting factors among healthcare professionals: A cross-sectional study in Turkey. *Int J Clin Pract*. 2021;75 (7):e14226.
71. Khan IH, Savarimuthu S, Leung MST, Harky A. The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Surg*. 2020;72 (3):799-804.
72. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection: viral macro-and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/prophylactic and therapeutic management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021;26 (1):12-24.
73. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hämostaseologie*. Ağustos 2020;40 (3):264-269.
74. Ribes A, Vardon-Bounes F, Mémier V, Poette M, Au-Duong J, Garcia C, et al. Thromboembolic events and Covid-19. *Adv Biol Regul*. 2020;77:100735.
75. Jimenez D, Bikdeli B, Marshall PS, Tapson V. Aggressive Treatment of Intermediate-Risk Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Clin Chest Med*. 2018;39 (3):569-581.
76. Banerjee M, Chakraborty S, Pal R. Diabetes self-management amid COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14 (4):351-354.
77. Martinez-Ferran M, de la Guía-Galipienso F, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Metabolic Impacts of Confinement during the COVID-19 Pandemic Due to Modified Diet and Physical Activity Habits. *Nutrients*. 2020;12 (6):1549.
78. Kow CS, Sunter W, Bain A, Zaidi STR, Hasan SS. Management of Outpatient Warfarin Therapy amid COVID-19 Pandemic: A Practical Guide. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;20 (4):301-309.
79. Zinellu A, Paliogiannis P, Carru C, Mangoni AA. INR and COVID-19 severity and mortality: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Adv Med Sci*. 2021;66 (2):372-380.
80. Sghaier A, Bennour E, Kammoun I, Karmous R, Khorchani A, Laroussi L, et al. How to manage patients on vitamin k antagonists in the covid-19 era. *Cardiovasc J Afr*. 2021;38-38.

81. Emren ZY, Şenöz O, Erseçgin A, Emren SV. Evaluation of Bleeding Rate and Time in Therapeutic Range in Patients Using Warfarin Before and During the COVID-19 Pandemic—Warfarin Treatment in COVID-19. *Clin Appl Thromb*. 2021;27:10760296211021496.
82. Xiong M, Liang X, Wei Y. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Br J Haematol*. Haziran 2020;189 (6):1050-1052.
83. Al-Saadi EAKD, Abdulnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. *J Clin Lab Anal*. 2022;36 (1):e24064.
84. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383 (3):288-290.
85. Bashash D, Abolghasemi H, Salari S, Olfatifar M, Eshghi P, Akbari ME. Elevation of D-Dimer, But Not PT and aPTT, Reflects the Progression of COVID-19 Toward an Unfavorable Outcome: A Meta-Analysis. 2020;12 (2):47-53.
86. Lin J, Yan H, Chen H, He C, Lin C, He H, et al. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93 (2):934-944.
87. Carobene A, Ferrari D, Campagner A, Cabitza F, Sabetta E, Ceriotti D, et al. Evidence of significant difference in key COVID-19 biomarkers during the Italian lockdown strategy. A retrospective study on patients admitted to a hospital emergency department in Northern Italy. *Acta Bio Medica Atenei Parm*. 2020;91 (4):e2020156.
88. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2021;82 (1):159-198.
89. Bogataj Jontez N, Novak K, Kenig S, Petelin A, Jenko Pražnikar Z, Mohorko N. The Impact of COVID-19-Related Lockdown on Diet and Serum Markers in Healthy Adults. *Nutrients*. 2021;13 (4):1082.
90. Karatas S, Yesim T, Beysel S. Impact of lockdown COVID-19 on metabolic control in type 2 diabetes mellitus and healthy people. *Prim Care Diabetes*. 2021;15 (3):424-427.
91. Khare J, Jindal S. Observational study on effect of lock down due to COVID 19 on HBA1c levels in patients with diabetes: Experience from Central India. *Prim Care Diabetes*. 2022;16 (6):775-779.
92. Aajal A, El BB, Hara L, Benajiba C, Boukouk O, Benali M, et al. The consequences of the lockdown on cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77 (18_Supplement_1):3136-3136.
93. Parvizpour F, Abdulahi A, Salehi MR, Mahmoudi M, Saeedifar R. Comparison of Laboratory Parameters in Patients with COVID-19 [Internet]. Rochester, NY; 2021 [a.yer 25 Feb 2023]. Erişim adresi: <https://papers.ssrn.com/abstract=3860394>

8. EKLER

EK-1: TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 10.08.2022-152708



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--152708
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik
Kurulu Kararları

10.08.2022

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 04.08.2022 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 101 (yüz bir) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek 'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Cüneyt GÖKSOY
Dekan V.

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSL5DY1A50* Pin Kodu : 25432
Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Fili/Keçiören/ANKARA
Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90
Web: http://sbu.edu.tr
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



1 belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

				fonksiyon yaşam kalitesi ve menstrüel patern üzerine etkilerinin karşılaştırılması	
70.	Dr.Erhan YANGIR	Ankara SUAM	Sağlık	Anormal Uterin kanama ile başvuran perimenopozal hastalarda endometrium kalınlığının tanı prosedürü (PROBE C VE OFIS HİSTERESKOPI) tercihi üzerindeki etkisi	Kabul Edildi.
71.	Dr. Mehmet Taha ÖZKAN	Ankara Yıldırım SUAM	Dışkapı Beyazıt	Pulmoner arteriyel hipertansiyonla takipli hastalarda plazma apelin düzeyinin hastaların pulmoner arteriyel hipertansiyon risk sınıflaması (düşük risk orta/yüksek risk) görüntüleme ve laboratuvar parametreleri ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
72.	Dr. Esma KİREÇ	Ankara Yıldırım SUAM	Dışkapı Beyazıt	Pandemidekitam kapanma döneminin Dışkapı Yıldırım Beyazıt ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran antikoagülan kullanan hastaların INR düzeylerine etkisi	Kabul Edildi.
73.	Dr.Gülşen Elif KILIÇ	Ankara SUAM	Şehir	Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı Tez Merkezi Veri Tabanında Bulunan ve Aile Hekimliği Uzmanlık Öğrencileri Tarafından Yapılan Hipertansiyon İle İlgili Tezlerin İçerik Analizi	Kabul Edildi.
74.	Dr.Hamza SOYDAN	Ankara SUAM	Şehir	Primer beyin lenfomaları ve glioblastomaların(GBM)ayırıcı tanısında DCE T1, DSC T2 ve ASL MRG perfüzyon bulgularının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
75.	Dr.Buram ÖZTÜRK	Ankara SUAM	Şehir	Akut, Subakut ve Kronik Bel Ağrılı Hastaların Kinezyofobi, Depresyon, Anksiyete, Uyku ve Yaşam Kalitesi Değerlendirilmesi ve Lomber Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları ile Klinik Parametrelerin İlişkilerinin Araştırılması	Kabul Edildi.
76.	Dr.Denizcan HASTÜRK	Ankara SUAM	Şehir	Over Karsinomu Tanılı Hastalarda Kemoterapi Öncei -Sonrası Thiol-Disülfid ve İskemi Modifiye Albumin Dengesi'	Kabul Edilmedi: Aynı daldan ve eğitici vasfı bulunmayan ikinci tez danışmanı atanması uygun değildir.
77.	Dr.Medine EZGİ ÖCAL	Ankara SUAM	Şehir	Nekrotizan enterokolit (NEK) nedeniyle cerrahi takibe alınan hastalarda prognostik faktörler ve cerrahi izlem sonuçları	Kabul Edildi.
78.	Dr.Dilan AKKUL	Ankara SUAM	Şehir	50 Yaş Altı Anormal Uterin Kanama Nedeni ile Histerektomi Yapılan Hastalarda Adenomyosis Sıklığı	Kabul Edildi.
79.	Dr. Hüseyin GÜNAYDIN	GTF Aile Hekimliği AD.Bşk.lığı		Koşucularda 8 Hafta Uygulanan Kan Akımı Kısıtlaması ile Kombine İzokinetik Eğitim Programının Maksimal Kas Kuvveti, Kasal Dayanıklılık ve Anaerobik Kapasite Üzerine Etkisinin Araştırılması	Kabul Edildi.
80.	Dr.Gamze AYDIN	GTF Hava ve Uzay Hek.AD.Bşk.lığı		Amatör pilotlarda spasyal dezoryantasyon (SD) görülmesi sıklığının ve SD farkındalığının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
81.	Dr.Erhan FAKIOĞLU	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM		Obez çocuklarda dislipidemi, Hepatosteatoz ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki	Kabul Edildi.
82.	Dr. Hilal BALAT	Ankara SUAM	Sağlık	18-49 yaş aralığındaki kadınların doğum kontrol yöntemleri bilgi tutum ve davranışları	Kabul Edilmedi: Aynı daldan ve eğitici vasfı bulunmayan ikinci tez danışmanı atanması uygun değildir.
83.	Dr. Mehmet ERDOĞAN	Ankara SUAM	Sağlık	Abartıs sonrası kadınlarda 1. Ve 4. Ayda ankisiyete bozukluğunun değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
84.	Dr.Sema Nur ÇOBAN	GTF Deri ve Zührevi Hst. AD. Bşk.lığı		Melanom dışı deri kanseri tanılı hastaların deri kanseri ve güneşten korunma ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
85.	Dr. Berku GÜNAL	Ankara SUAM	Sağlık	Göz kuruluğu olan ve olmayan hastalarda LIPCOF varlığının araştırılması	Kabul Edildi.

EK-2: ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-22-3087

3087-no’lu çalışma

SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği’nde yapılması planlanan “Pandemideki tam kapanma döneminin Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran antikoagülan kullanan hastaların INR düzeylerine etkisi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

14/12/2022

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pandemideki tam kapanma döneminin Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran antikoagülan kullanan hastaların INR düzeylerine etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
TELEFON	0312 552 66 00
FAKS	0312 552 99 82
E-POSTA	ankarash.etikkurul@sağlık.gov.tr

BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Özlem Suyak		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
İlaç dışı klinik araştırma		☐		
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Esma Kireç'in tezi olan)				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pandemideki tam kapanma döneminin Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran antikoagülan kullanan hastaların INR düzeylerine etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/3087/2022	Tarih: 14.12.2022		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pandemideki tam kapanma döneminin Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran antikoagülan kullanan hastaların INR düzeylerine etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hürrem BODUR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Prof. Dr.Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr.Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr.Birol KORKUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr.Berrak GÜMÜŞKAYA ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr.Hayrettin Levent MAVİOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr.Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Doç. Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

9. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı

Uyruğu

Yabancı dili

II. Eğitimi

☐

III. Ünvanları

☐

IV. Mesleki Deneyim

V. Bilimsel Etkinlikleri Aldığı Burslar Ödüller