



T.C.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

ACİL TIP KLİNİğİ

**INR(INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO) YÜKSEKLİğİ İLE GELEN
HASTALARIN ACİL SERVİSTE TEDAVİ YAKLAşIMLARININ VE
SONUÇLARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bahar Giryan BULUT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2024



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ

ACİL TIP KLİNİğİ

INR (INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO)YüKSEKLİğİ İLE GELEN
HASTALARIN ACİL SERVİSTE TEDAVİ YAKLAşIMLARININ VE
SONUÇLARININ DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Bahar Giryan BULUT

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Abuzer COşKUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2024

TEŞEKKÜR

Değerli tez danışmanım ve klinik eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Abuzer Coşkun'a, klinik idari sorumlumuz Doç. Dr. Burak Demirci' ye asistanlık sürem boyunca verdikleri emek ve destekleri için sonsuz şükranlarımı sunarken , asistanlık sürecinde ve öncesinde her zaman yanımda olan canım aileme , klinikteki gelmiş geçmiş tüm hocalarıma , uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma da teşekkürü borç bilirim.

Dr. Bahar Giryan BULUT

Ekim 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HEMOSTAZ TANIMI	3
2.2. HEMOSTAZ MEKANİZMALARI	5
2.2.1. Primer Hemostaz.....	5
2.2.2. Sekonder Hemostaz.....	7
2.2.3. Fibrinolizis	7
2.3. PIHTILAŞMA TESTLERİ	8
2.3.1. aPTT	9
2.3.2. Protrombin Zamanı	9
2.3.3. INR	10
2.4. ANTİKOAGÜLASYON	12
2.4.1. Warfarin ve Etki Mekanizması.....	12
2.4.2. K Vitamini Antagonistleri	14
2.4.3. Yeni Oral Antikoagülanlar	15
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ.....	24
7. KAYNAKLAR	25
8. ÖZGEÇMİŞ.....	Error! Bookmark not defined.
9. EKLER.....	Error! Bookmark not defined.

KISALTMALAR

AF	: Atriyal Fibrilasyon
AKS	: Akut Koroner Sendrom
APTT	: Aktive Parçalı Tromboplastin Zamanı
DIC	: Yaygın İntravasküler Pıhtılaşma
DVT	: Derin Ven Trombozu
FX	: Faktör X
HIT	: Heparin Kaynaklı Trombositopeni
INR	: International Normalized Ratio ,
OAK	: Oral Antikoagülan
PE	: Pulmoner Emboli
PT	: Protrombin Zamanı
SSRI	: Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TDP	: Taze Donmuş Plazma
VKA	: Vitamin K Antagonistleri
VTE	: Venöz Tromboemboli
vWF	: von Willebrand Faktörü
YOAK	: Yeni Oral Antikoagülanlar

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların kişisel bilgileri	17
Tablo 2. Hastaların klinik bulguları	17
Tablo 3. INR değerleri	18
Tablo 4. Tedavi türüne göre oransal farkların karşılaştırılması	19
Tablo 5. Tedavi türüne göre oransal farkların karşılaştırılmasına ilişkin Post-hoc analizi sonuçları	19
Tablo 6. Tedavi türüne göre rakamsal farkların karşılaştırılması	20
Tablo 7. Tedavi türüne göre rakamsal farkların karşılaştırılmasına ilişkin Post-hoc analizi sonuçları	20
Tablo 8. Hastalık seyrine göre oransal farkların karşılaştırılması.....	21
Tablo 9. Hastalık seyrine göre rakamsal farkların karşılaştırılması.....	21

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, International Normalized Ratio (INR) yüksekliği ile acil servise başvuran hastalarda uygulanan tedavi yaklaşımlarını ve bu yaklaşımların sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlandı.

Metod: Çalışmaya 18 yaş üzeri 200 hasta dahil edildi. Olgular Taze donmuş plazma(TDP) , K vitamini ve protrombin kompleksi olarak 3 grup oluşturuldu. Tüm olgular geliş şikayetlerine göre ayrıca gruplandırıldı. Hastalar tedavi protokol sonucuna göre yaşayan ve ölüm açısından değerlendirildi.

Bulgular: Tüm olguların cinsiyet dağılımı 100(%50) kadın, 100(%50) erkek olup, yaş ortalaması $67,56 \pm 14,09$ yılıdır. TDP 125 (%62,5) , Protrombin Kompleksi 42 (%21) ve K Vitamini 33 (%16,5) olguda kullanıldı. Klinik bulgulara göre, 75 (%37,5) hastanın asemptomatik , 37 (%18,5)'inin melena ve 18 (%9) 'nın hematokezya ile başvurduğu tespit edildi. Hastaların 172 (%86)'sı sağ kalırken, 28 (%14) 'i hayatını kaybetmiştir. Olguların büyük bir kısmı atrial fibrilasyon 95 (%47,5), kalp kapak protezi 60 (%30) ve iskemik inme 23 (%11,5) nedeniyle ilaç kullanmaktaydı. İlk INR değerleri 1,63 - 29,57 arasında değişirken, kontrol INR değerleri 1,10 - 28,70 arasında saptandı ($p=0,001$). Tedaviye yanıt olarak INR değerlerindeki ortalama fark $5,96 \pm 3,91$ olarak hesaplandı.

Sonuç: INR yüksekliği ile acil servise başvuran hastalar üzerinde yapılan bu çalışma, TDP' nin yaygın olarak kullanıldığını ve genel sağ kalım oranının yüksek olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Hemostaz, INR yüksekliği, K vitamini, Protrombin kompleksi, Taze donmuş plazma

ABSTRACT

Aim: This study aimed to evaluate the treatment approaches and the results of these approaches in patients presenting to the emergency department with elevated International Normalized Ratio (INR).

Materials and Methods: 200 patients over the age of 18 were included in the study. Cases: Three groups were created: fresh frozen plasma (FFP), vitamin K and prothrombin complex. All cases were further grouped according to their presenting complaints. Patients were evaluated in terms of survival and death according to the results of the treatment protocol.

Results: The gender distribution of all cases was 100(50%) women and 100(50%) men, and the average age was 67.56 ± 14.09 years. FFP was used in 125 (62.5%), Prothrombin Complex in 42 (21%) and Vitamin K in 33 (16.5%) cases. According to clinical findings, it was determined that 75 (37.5%) patients were asymptomatic, 37 (18.5%) patients presented with melena and 18 (9%) patients presented with hematochezia. While 172 (86%) of the patients survived, 28 (14%) died. The majority of the cases were using medication due to atrial fibrillation in 95 (47.5%), heart valve prosthesis in 60 (30%) and ischemic stroke in 23 (11.5%). While initial INR values ranged from 1.63 to 29.57, control INR values were found to be between 1.10 and 28.70 ($p=0.001$). The mean difference in INR values in response to treatment was calculated as 5.96 ± 3.91 .

Conclusion: This study, conducted on patients who presented to the emergency department with elevated INR, showed that FFP was widely used and the overall survival rate was high.

Keywords: Hemostasis, INR elevation, Vitamin K, Prothrombin complex, Fresh frozen plasma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

International Normalized Ratio (INR) yüksekliği, oral antikoagölan kullanımı sırasında karşılaşılan önemli bir klinik durumdur ve bu durum, özellikle acil servislerde ciddi yönetim zorluklarına neden olabilir. Warfarin gibi Vitamin K antagonistleri (VKA), atriyal fibrilasyon, venöz tromboemboli ve mekanik kalp kapak replasmanı gibi durumlar için yaygın olarak reçetelenir. Bununla birlikte, bu ilaçların kanama riskini artırma potansiyeli, terapötik aralığın dar olması ve hastalar arası yanıtta büyük farklılıklar göstermesi, INR düzeylerinin sıkı bir şekilde monitorize edilmesini gerektirir. INR'nin terapötik aralığın üzerine çıkması, hemorajik komplikasyonlar açısından ciddi riskler taşır ve bu durum acil servislerde acil müdahaleyi zorunlu kılar.

Antikoagölan tedavi gören hastaların yönetimi, INR seviyelerindeki değışkenlikler nedeniyle karmaşıktır. Yüksek INR değeri, özellikle antikoagölan kullanımına bağılı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar, ciddi ve bazen ölümcül kanamalara yol açabilir. Bu nedenle, acil servislerde bu hastaların hızlı ve etkili bir şekilde değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi kritik öneme sahiptir. INR yüksekliği olan hastaların yönetimi, hem hızlı hem de uygun müdahaleyi gerektirir çünkü bu hastalar, potansiyel olarak reversibl olan ancak hızla ilerleyebilen ve yaşamı tehdit eden durumlarla karşı karşıya kalabilirler.

Bu çalışmanın temel amacı, INR yüksekliği ile acil servise başvuran hastalarda uygulanan tedavi yaklaşımlarını ve bu yaklaşımların sonuçlarını değerlendirmektir. Çalışma, aşağıdaki özel hedeflere odaklanmaktadır:

1. Acil servislerde INR yüksekliği olan hastalara uygulanan mevcut tedavi protokollerini ve yönetim stratejilerini tanımlamak.

2. Farklı tedavi yöntemlerinin etkinliğini, güvenliğini ve pratik uygulanabilirliğini incelemek.

Bu alışma, INR yüksekliği ile acil servise başvuran hastaların yönetiminde bilimsel anlayışı artırmayı ve daha etkili tedavi protokolleri geliştirilmesine katkıda bulunmayı amaçlamaktadır. Bulgular, acil servis pratiğinde antikoaglan kullanımı ile ilişkili riskleri azaltmak ve hasta güvenliğini artırmak için önemli bir yol gösterici olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMOSTAZ TANIMI

Kan pıhtılaşması kavramı, 1960'larda Davie, Ratnoff ve Macfarlane tarafından tanımlanan, bir dizi proenzimin birbirini tetikleyerek ardışık faktör ve enzim aktivasyonu sağladığı “şelale” ve “kaskad” hipotezleri ile açıklanır. Hemostaz, kanamanın kontrol altına alınması süreci olarak ifade edilir (1). Vücuttaki kanama ile pıhtılaşma arasındaki hassas denge, pıhtılaşma faktörleri, fibrinolitik sistem, plateletler ve damar duvarı arasındaki karmaşık etkileşimlerle sağlanır. Pıhtı oluşumunu kontrol altına alan çeşitli inhibitörler, bu süreci sınırlandırarak trombüsün yayılmasını önler. Pıhtılaşma faktörlerinin aktivitesi arttığında veya dengeyi koruyan inhibitörler azaldığında bu dengenin bozulma riski artar. Bu denge, trombojenik ve antitrombojenik bileşenler tarafından düzenlenir (2). Cerrahi müdahaleler veya invaziv işlemler gerektiren durumlar, hemostatik sistemi etkileyebilir. Hemostatik denge ayrıca malignite, enfeksiyon, sitokinler, travma, ilaç kullanımı ve karaciğer hastalıkları gibi faktörlerle de bozulabilir ve bu durumlar, kontrol edilemeyen kanamalar ve kontrolsüz trombüs oluşumu için yüksek risk taşır (3). Hemostaz sistemi, damar yapıları, plateletler, koagülasyon faktörleri, inhibitörler ve fibrinolitik sistemden oluşur. Kanama kontrolünün sağlanması için bu sistemler birbirini tetikleyerek ardışık şekilde aktif hale gelir ve bu süreçler aslında paralel ve iç içe gerçekleşir. Hemostaz; birincil hemostaz, ikincil hemostaz (koagülasyon sistemi) ve fibrinoliz olmak üzere üç ana alt başlıkta incelenir. Bunlar birbirleriyle ilişkili, bağımsız olmayan mekanizmalar olarak işler ve aynı zamanda karşıt mekanizmaları da aktive eden çok yönlü bir yapıya sahiptir.

Normal hemostatik sistem, kan kaybını sınırlamak için birincil hemostaz aracılığıyla trombüs tıkaçı oluşumu ve ikincil hemostaz ile çapraz bağlı fibrin üretimini yoluyla trombüs tıkaçını güçlendirme işlemlerinden oluşan karmaşık bir süreçtir. Bu süreçler, fibrinolitik sistem tarafından düzenlenir; bu sistem, oluşturulan fibrin pıhtısının boyutunu sınırlandırarak aşırı pıhtı oluşumunu engeller. Hemostatik sistemde meydana gelebilecek doğuştan ya da sonradan edinilen anormallikler, etkilenen hastalarda aşırı kanama, aşırı trombüs oluşumu veya her ikisinin bir arada

görülmesine yol açabilir. Birincil hemostaz, yaralanma yerindeki damar subendoteli ile trombositler arasındaki etkileşim sonucunda trombosit tıkaçının oluşmasını sağlar. Bu sürecin gerçekleşebilmesi için gerekli olan bileşenler arasında sağlam damar subendoteli (kollajen), işlevsel trombositler, normal Von Willebrand faktörü (glikoprotein Ib aracılığıyla trombositleri endotelyuma bağlar) ve normal fibrinojen (glikoprotein IIb ve IIIa aracılığıyla trombositleri birbirine bağlar) bulunur. Bu bileşenlerin her biri, trombüs tıkaçının etkin bir şekilde oluşabilmesi için büyük bir öneme sahiptir. İkincil hemostaz, plazma pıhtılaşma proteinlerinin karmaşık ve düzenlenmiş reaksiyonlarını kapsar. Bu sürecin son ürünü, birincil hemostaz sırasında oluşan trombosit tıkaçını güçlendiren çözünmeyen çapraz bağlı fibrindir. Birincil hemostaz, yaralanma anından itibaren 20 saniye içinde başlar ve oldukça kısa ömürlüdür; bu nedenle pıhtının stabilizasyonu için ikincil hemostazın devreye girmesi gereklidir. İkincil hemostaz aynı zamanda koagülasyon kaskadı olarak da anılır ve aktive olmamış pıhtılaşma proteinleri (faktörler), Romen rakamları ile ifade edilir. Bu proteinler aktive olduklarında, genellikle isimlerinin sonunda "a" harfi ile belirtilir. İkincil hemostazda iki ana aktivasyon yolu bulunur (4; 5):

1. Kontakt aktivasyon yolu (intrinsik yolak)
2. Doku faktör yolağı (ekstrinsik yolak)

Bu iki yolak, koagülasyon sürecinde Faktör X'un aktivasyonu noktasında birleşir. Aktive edilen Faktör X (Faktör Xa), Faktör Va, fosfolipidler ve kalsiyum ile birlikte trombinaz kompleksini oluşturur. Bu kompleks, protrombinin trombine dönüşümünü serbest Faktör Xa'dan daha verimli bir şekilde katalizler. Trombin, ardından fibrinojeni fibrin monomerine dönüştürür ve bu süreç, çapraz bağlı fibrin oluşumuna kadar devam eder. Bu adımlar, koagülasyonun ortak yolağını tanımlar ve kan pıhtısının nihai stabilizasyonuna katkıda bulunur. Hemostazda kritik rol oynayan diğer inhibitörler arasında antitrombin ve protein C-protein S sistemi bulunur. Antitrombin, serin proteaz sınıfına ait pıhtılaşma faktörleri olan Faktör XIIa, XIa, IXa ve trombin ile kompleksler oluşturarak bu faktörlerin aktivitelerini inhibe eder. Heparin, antitrombin ile bu faktörler arasındaki etkileşimi artırarak antikoagülan

etkisiyle ön plana çıkar ve bu özelliği, heparinin kullanımının temelini oluşturur (4; 5).

Protein C ve protein S, karaciğerde üretilen ve vitamin K bağımlı faktörlerdir. Aktive olan protein C, hücre yüzeyine bağlı protein S ile kompleks oluşturur; bu kompleks, Faktör Va ve Faktör VIIa gibi iki önemli plazma faktörünü inaktive ederek, pıhtılaşma kaskadındaki etkinliklerini durdurur. Faktör V Leiden olarak bilinen ve Faktör V'deki tek bir aminoasit değişikliği ile karakterize edilen genetik bir durum, aktive protein C'nin Faktör Va'ya bağlanmasını engelleyerek bu faktörün inhibe edilmesini zorlaştırır. Bu genetik varyant nedeniyle, taşıyıcılar uzun süreli trombojenik Faktör Va aktivitesine maruz kalır, bu da venöz tromboz riskini artırır. Antitrombin, protein C ve protein S eksiklikleri veya işlev bozuklukları da benzer şekilde koagülasyon eğilimini artırabilir ve bireyleri venöz tromboz riskine daha yatkın hale getirebilir (4; 5).

2.2. HEMOSTAZ MEKANİZMALARI

2.2.1. Primer Hemostaz

Birincil hemostaz, damar duvarı hasarı sonrasında gerçekleşen, vazokonstriksiyon, trombosit adezyonu ve trombosit agregasyon süreçlerinden oluşur. Bu süreçler sonucunda plateletler, vasküler endotelial yapılar ve von Willebrand faktörü gibi mediyatörler tarafından yönlendirilen trombosit tıkaçı meydana gelir (6). Damarın iç yüzeyini kaplayan endotel hücreleri, negatif yüklü bazı glikozaminoglikanlar, nötr fosfolipidler ve trombosit inhibe edici faktörler gibi çeşitli bileşenlerin sentezlenip salgılanması yoluyla trombüs oluşumunu önleyici özelliklere sahiptir. Bunun yanı sıra, subendotel tabakası, oldukça trombojenik özellikler gösterir ve trombositlerin birbirine yapışmasında kritik roller üstlenen kollajen, von Willebrand faktörü (vWF) ve diğer proteinleri kapsar. Damar hasarı sonucunda refleks nörojenik sistemler harekete geçer, endotelin ve trombosit türevli tromboksan A2 (TxA2) gibi yerel mediyatörlerin salınımı artar ve bu durum, hasarlı bölgedeki arteriollerin vazokonstriksiyonuna neden olur. Bu vazokonstriksiyon, arteriollerdeki kan akımını geçici olarak azaltır, bu da trombositlerin birbirine

yapışmasını ve kümelenmesini kolaylaştırarak kanamayı durdurur. Ayrıca, serotonin, adrenalin ve noradrenalin gibi lokal faktörler de vazokonstrüksiyonda etkilidir ve bu süreç, hasarlı bölgeye lokal ve sistemik faktörlerin birikmesini sağlar (7; 8; 9).

Normal şartlar altında, trombositler hasar görmemiş damar duvarlarına yapışmazlar. Ancak vasküler hasar sonrası, subendotelyal tabakada bulunan kollajen ve vWF'ye tutunarak, psödopodlar oluşturarak yüzey alanını genişletir ve şekil değişikliğine uğrar. Bu değişimler, trombositlerin daha etkin bir şekilde tıkaçın oluşumuna katılmasını sağlar (10).

Trombosit adezyonu, vasküler hasarın ardından meydana gelir; burada, von Willebrand faktörü dolaşımdaki serbest trombositlerin yüzeyinde bulunan GpIb reseptörleri ile endotelyal kollajen arasında bir köprü işlevi görerek, trombositlerin hasarlı damar duvarına yapışmasını sağlar. vWF, trombosit yüzeyindeki ana reseptör olan Trombosit glikoprotein kompleksi I'ye (GP-Ib) bağlanır. Trombosit adezyonu sonrasında, çeşitli faktörlerin tetiklemesiyle trombosit degranülasyonu gerçekleşir ve bu süreçte kalsiyum salınımı da olur. Trombosit aktivasyonu ile birlikte bazı fosfolipidler serbest bırakılır ve kalsiyum, bu fosfolipidlerle birleşerek pıhtılaşma faktörlerinin etkileşime gireceği bir yüzey oluşturur (10).

Trombosit agregasyonu ise, aktifleşmiş trombositler tarafından üretilen tromboksan A2 (TxA2) aracılığıyla daha fazla trombositin bir araya gelmesini teşvik eder. ADP ve TxA2, vasküler hasar bölgesinde geçici bir trombosit tıkaçının oluşumunu sağlayan temel mediyatörlerdir ve trombositlerin kümelenmesine yol açar (11).

Trombosit sekresyonu, trombositlerin içinde bulunan alfa granüller ve dense (yoğun) granüller tarafından gerçekleştirilir. Alfa granüller, fibrinojen, vWF, PDGF (Trombosit türevli büyüme faktörü), trombosit faktörü 4, trombospondin ve p-selektin gibi proteinleri kapsar. Bu proteinler, hasarlı bölgedeki plateletlerin aktifleşmesinde ve kümelenmesinin devamında rol oynar. Dense granüller ise histamin, ADP, ATP, iyonize kalsiyum, magnezyum, pirofosfat ve serotonin gibi çeşitli moleküller kapsar. Bu granüllerden salınan maddeler, trombositlerin

uyarılmasında ve trombosit agregatlarının sağlamlaşmasında önemli roller üstlenir, bu süreçte özellikle serotonin ve ADP trombositlerin bir araya gelmesini teşvik ederken, trombospondin ve fibronektin trombosit agregatlarının sağlamlaşmasına katkıda bulunur (12).

2.2.2. Sekonder Hemostaz

Birincil ve ikincil hemostaz, kanama durdurulması için eş zamanlı olarak işleyen pıhtılaşma mekanizmalarıdır. İkincil hemostaz, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile başlar ve fibrinojenin trombin aracılığıyla fibrine dönüşmesi ile devam eder; fibrin daha sonra Faktör XIII (FXIII) aracılığıyla stabilize edilir. Bu süreçler, laboratuvar testlerinin anlaşılması ve yorumlanması açısından genellikle intrinsek (içsel) ve ekstrinsek (dışsal) yollar üzerinden açıklanır, ancak pıhtılaşmayı tetikleyen ana faktör doku faktörüdür (TF) (13).

Vasküler hasar meydana geldiğinde, subendotelyal bölgede bulunan doku faktörü ortaya çıkar ve aktif FVII (Faktör VII) ile etkileşime girer, bu da koagülasyon kaskadının başlamasını sağlar. Bu etkileşim sonucu, faktörler zincirleme bir şekilde birbirlerini aktive eder ve bir dizi enzimatik reaksiyon meydana gelir, bu da koagülasyon kaskadının ilerlemesine yol açar. İntrinsek ve ekstrinsek yollar, protrombinin trombine dönüşümünü sağlayan protrombinaz kompleksinin oluşumuna katkıda bulunan Faktör X'un (FX) aktivasyonunda birleşir. Trombin, fibrinojeni fibrine dönüştürür ve bu durum pıhtılaşma sürecinin son aşaması olarak kanın pıhtılaşmasını sağlar. Bu süreç, vücudun kan kaybını etkin bir şekilde kontrol altına almasına imkan sağlar (13).

2.2.3. Fibrinolizis

Pıhtının kontrol altında tutulması ve gerektiğinde eritilmesi, vasküler sistemdeki dengeyi sağlayan önemli süreçlerdir. Kan akışı, özellikle karaciğerdeki retiküloendotelyal sistem aracılığıyla, aktif pıhtılaşma faktörlerinin uzaklaştırılmasıyla pıhtılaşma öncüllerinin yoğunluğunu azaltır. Ayrıca, aktifleşmiş pıhtılaşma öncülleri ve plateletler, trombüs oluşumunu önleyen doğal mekanizmalar

tarafından denetlenir. Bu süreçler, pıhtının büyümesinin dengeli bir şekilde kontrol edilmesine olanak tanır (14; 15).

Vasküler hasarın kontrol altına alınmasından sonra, kan damarının lümeninin açık kalmasını sağlamak için oluşan pıhtının zamanla eritilmesi gereklidir. Bu aşamada, karaciğer tarafından sentezlenen plazminojen, aktif hali olan plazmine dönüşür. Plazmin, hasarlı bölgedeki pıhtıyı eriterek yara iyileşmesine ve doku onarımına katkı sağlar. Plazminojenin plazmine dönüşümünü tetikleyen ana faktör, doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA)'dır. Bu aktivatör, pıhtının zamanında ve etkin bir şekilde erimesini sağlayarak, kan akışının normal seyrine dönmesine yardımcı olur ve doku sağlığının korunmasına önemli bir katkıda bulunur (16; 17).

2.3. PIHTILAŞMA TESTLERİ

Acil servislerde karşılaşılan kanamalı hastaların büyük bir kısmı, travma sonucunda ortaya çıkan kanamalar nedeniyle başvurur. Bu hastaların çoğu, ekstremiteler kesikleri, bölgesel yaralar ve çoklu travma gibi durumlar sonucu kanama gösterir ve genellikle normal pıhtılaşma mekanizmalarına sahiptir (18). Bu tür hastalarda, altta yatan özel bir kanama bozukluğu olmadığı için spesifik hemostaz değerlendirmesi yapılmasına gerek yoktur.

Bununla birlikte, kanama ile acil servise başvuran bazı hastalar, kanama bozukluğuna sahip olabilir veya kronik hastalıklar nedeniyle antitrombotik ya da antikoagülan ilaç kullanıyor olabilir. Bu hastalarda, doğru tanı için detaylı bir anamnez ve fizik muayene şarttır (19; 20). Hemostaz süreci, primer hemostaz, sekonder hemostaz (koagülasyon fazı) ve fibrinoliz fazı olmak üzere üç aşamadan oluşur. Klinik pratikte kullanılan PT, APTT ve INR testleri ise koagülasyon kaskadındaki intrinsek ve ekstrinsek yolların işlev süresini saniye cinsinden ölçer (21).

Pıhtılaşma testleri için kullanılan kan örnekleri, %3,2'lik sodyum sitrat içeren çift katmanlı plastik tüplere konulur. Sodyum sitrat, kalsiyum iyonlarını bağlayarak kanın pıhtılaşmasını önler; dolayısıyla tüp içindeki sodyum sitrat konsantrasyonunun yüksek olması pıhtılaşma süresinin uzamasına yol açar (22). Pıhtılaşma testlerinin

doğruluğunu sağlamak için tüp içerisine konulan tam kan ile antikoagülan arasındaki oranın 1/9 olması gereklidir. Ancak, polisitemi gibi kan hücrelerinin yoğun olduğu durumlarda plazma hacmi azalacağı için, göreceli olarak sitrat miktarı da azaltılmalıdır; aksi takdirde pıhtılaşma testlerinde yanıltıcı bir uzama meydana gelebilir (23).

2.3.1. aPTT

Bu test, Faktör XII'nin aktifleşmesinden fibrin oluşumuna kadar geçen süreyi saniye cinsinden ölçen ve koagülasyon kaskadındaki intrinsek yolak ile ortak yolğun aktivitesini değerlendiren bir testtir. Genellikle Aktive Parçalı Tromboplastin Zamanı (APTT) olarak bilinir. APTT testi, özellikle intrinsek yolak ve ortak yolaktaki pıhtılaşma faktörlerinin işlevselliğini kontrol eder. Bu yollar içerisinde yer alan herhangi bir faktörün eksikliği, test süresinin uzamasına neden olur. Dolayısıyla, bu test hem intrinsek yolaktaki faktörlerin eksikliğini hem de ortak yolaktaki pıhtılaşma faktörlerinin eksikliklerini saptamada kullanılır. APTT testi, özellikle antikoagülan terapilerin izlenmesi ve pıhtılaşma bozukluklarının tanısında kritik bir rol oynar (24).

2.3.2. Protrombin Zamanı

Protrombin zamanı (PT) testi, koagülasyonun ekstrinsik yolunu değerlendiren önemli bir laboratuvar testidir. Bu test, sitratla antikoagüle edilmiş plazma örneklerine doku tromboplastini (genellikle akciğer, beyin veya plasenta kaynaklı) ve kalsiyum eklenerek, fibrin pıhtısının oluşum süresini ölçer. Protrombin zamanı, koagülasyon bozukluklarının tespit edilmesi, cerrahi öncesi kanama riskinin değerlendirilmesi ve karaciğer fonksiyonlarının kontrolünde kullanılır. Ayrıca, oral antikoagülan (OAK) tedavisi gören hastaların yönetiminde, derin ven trombozu, kalp kapağı değişimi, pulmoner emboli ve diğer tromboembolik durumların izlenmesinde sıklıkla başvuru bir yöntemdir. Protrombin zamanı, ekstrinsik yolaktaki faktörlerin (faktör II, V, VII, X) ve fibrinojenin yeterlilik durumunu gösterir. Bu test, özellikle K vitamini bağımlı olan faktör II, VII ve X için duyarlıdır. Fibrinojen

düzeyinin 100 mg/dL altına düşmesi durumunda PT testinin sonuçları etkilenebilir, çünkü düşük fibrinojen seviyeleri pıhtı oluşum sürecini zayıflatır (25).

Oral antikoagülan ilaçların etkin tedavi dozunu ayarlamak amacıyla yapılan PT ölçümleri, tedavi yönetiminde kritik bir rol oynar. Bu nedenle, testin doğruluğu, örnek alımı, kullanılan test teknikleri ve uygulanan protokoller gibi birçok değişkene bağlıdır. Bu unsurların her biri, test sonuçlarının güvenilirliği ve yorumlanabilirliği açısından büyük önem taşımaktadır (25).

2.3.3. INR

INR (International Normalized Ratio) PT (Protrombin Zamanı) testinden türetilmiş bir değerdir ve özellikle oral antikoagülan tedavisi alan, karaciğer hastalığı olan veya karaciğer operasyonu geçirmiş hastalarda kanama riskini değerlendirmek için kullanılır (26). PT testi, bir hastanın plazma örneğine tromboplastin eklenmesi sonucu plazmanın pıhtılaşma süresini saniye cinsinden ölçer (27). Ancak kullanılan tromboplastin reaktiflerinin duyarlılığında gözlemlenen belirgin değişkenlikler nedeniyle, PT ölçümlerinin doğruluğu zaman zaman sorgulanmış ve daha standart bir ölçüm yöntemine gereksinim duyulmuştur (28).

INR, bu sorunu çözmek amacıyla geliştirilmiştir. INR, hastanın protrombin zamanının bir kontrol protrombin zamanına oranlanması ve uluslararası duyarlılık indeksi (ISI) ile çarpılmasıyla hesaplanır (29). ISI, çeşitli tromboplastin reaktiflerinin duyarlılığını standartlaştırarak, farklı laboratuvarlarda elde edilen PT sonuçlarını karşılaştırılabilir hale getirmek için kullanılır. Klinik pratikte INR değerinin önemli olduğu durumlar şunlardır (30):

- Oral antikoagülan (örneğin, varfarin) kullanan hastaların tedavi düzeylerinin takibi ve doz ayarlamaları,
- Açıklanamayan kanama durumlarının araştırılması,
- Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) teşhisi,

- Antikoagülan tedavi başlamadan önce bazal değerlerin elde edilmesi,
- Karaciğerin sentez kapasitesinin değerlendirilmesi,
- Son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda MELD skorunun hesaplanmasında kullanılır.

Böylece INR, hem hastaların güvenliği açısından hem de tedavi sürecinin etkin yönetimi açısından kritik bir gösterge olarak ön plana çıkmaktadır.

Protrombin zamanını (PT) uzatan ve sonuç olarak International Normalized Ratio u (INR) yükselten faktörler şunlardır (21):

1. **Karaciğer Hastalıkları:** Karaciğerde sentezlenen birçok pıhtılaşma faktörü (Faktör II, VII, IX ve X gibi), hepatit, siroz ve benzeri karaciğer hastalıklarında azalabilir. Karaciğerin sentez kapasitesinin düşmesi, pıhtılaşma faktörlerinin azalmasıyla sonuçlanır, bu da PT'nin uzamasına ve dolayısıyla INR değerinin artmasına neden olur.
2. **K Vitamini Eksikliği:** K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (Faktör II, VII, IX ve X) sentezi için gereklidir. Yetersiz beslenme, bilinçsiz antibiyotik kullanımı ve emilim bozuklukları gibi nedenlerle K vitamini eksikliği, bu faktörlerin azalmasına ve PT'nin uzamasına yol açar.
3. **Faktör Eksikliği:** Genetik hastalıklar gibi sebeplerle pıhtılaşma faktörlerinin üretiminin azalması PT süresini uzatabilir.
4. **Yaygın İntravasküler Pıhtılaşma (DIC):** DIC durumunda, koagülasyon kaskadı kontrolsüz bir şekilde aktifleşir ve pıhtılaşma faktörleri tükenir, bu da PT'nin uzamasına neden olur.
5. **VKA (Vitamin K Antagonisti) Tedavisi:** Warfarin gibi VKA'lar, K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerini inhibe ederek PT süresini uzatır.

6. **Antifosfolipid Antikorları:** Bu antikorların varlığı, pıhtılaşma mekanizmasını bozarak PT'nin uzamasına sebep olabilir.
7. **Doğrudan Etkili Oral Antikoagülanlar:** Bu ilaçlar da PT süresini uzatarak INR değerini yükseltebilir.

INR'yi etkileyebilen ilaçlar arasında:

- **INR Değerini Yükselten İlaçlar:** Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), allopürinol, makrolidler, metronidazol, amiodaron ve florokinolonlar.
- **INR Değerini Düşüren İlaçlar:** Antiepileptikler (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin), dikloksasilin, nafsilin, azatioprin ve K vitamini.

Hedeflenen INR değerinden daha düşük düzeyler tromboz riskini artırırken, terapötik düzeyin üzerindeki INR değerleri kanama riskini artırır. Bu nedenle, antikoagülan tedavi gören hastaların INR düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi ve uygun tedavi doz ayarlamalarının yapılması kritik öneme sahiptir.

2.4. ANTİKOAGÜLASYON

2.4.1. Warfarin ve Etki Mekanizması

Warfarin, etkileri, kullanım alanları ve yan etkileri nedeniyle sıkça tartışma konusu olan bir antikoagülan ilaçtır. Oral yolla alındığında, vücuttaki metabolizma süreci tamamlanıp atılımı sağlanana dek, tedavi dozunun devamlılığı çeşitli riskleri de beraberinde getirir. Bu riskler, genetik varyasyonlar, diğer ilaçlar ve gıdalarla etkileşimler gibi nedenlerle warfarin kullanımını zorlaştırabilir. Ayrıca, insanların bu konuda yeterli eğitime sahip olmalarına rağmen, bu etkileşimler ve varyasyonlar yönetimi karmaşık hale getirebilir. Warfarin dozajı, hastanın diyetindeki K vitamini miktarı, karaciğer fonksiyonu, mevcut medikal durumlar, eş zamanlı kullanılan diğer tedaviler ve Cytochrome P450 2C9 (sitokrom P-450 2C9) genindeki mutasyonlar gibi birçok değişkene bağlı olarak ayarlanmalıdır. Bu faktörler, warfarin dozajının kişiselleştirilmesini gerektirir ve dozaj ayarlamaları titizlikle yapılmalıdır (31; 32).

Warfarinin metabolizması, sitokrom P-450 enzim kompleksi tarafından etkilenir. Bu enzimlerle metabolize olan diğer ilaçlar, dolaşımda albumine bağlı warfarin ile yer değiştirerek veya gastrointestinal absorpsiyonu bozarak warfarin etkileşimlerini etkileyebilir. Ayrıca, kolonun doğal florasını değiştiren antibiyotikler gibi faktörler de warfarinin etkinliğini ve güvenliğini etkileyebilir. Karaciğer hastalığı olan hastalar, malnütrisyon durumunda olanlar veya warfarine duyarlı diğer durumları bulunan bireyler genellikle daha düşük doz warfarin alırlar. Bu durumlar, warfarinin etkilerini artırabilir ve kanama riskini yükseltebilir. Bu nedenle, warfarin kullanımı sırasında, özellikle kanama gibi potansiyel olarak ölümcül yan etkileri dikkate alınarak, hastaların yakından izlenmesi önem taşır (32).

Warfarin, Vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörleri (Faktör II, VII, IX ve X) ve antikoagülan proteinler (Protein C ve Protein S) üzerinde etkili bir antikoagülan ilaçtır. Bu faktörler ve proteinler, alfa karboksilasyon işlemi aracılığıyla aktif hale gelir ve koagülasyona katkıda bulunurlar. Warfarin, bu süreçte yer alan vitamin K sikloepoksit redüktaz ve vitamin K redüktaz enzimlerini inhibe ederek, bu koagülasyon faktörlerinin ve antikoagülan proteinlerin aktivasyonunu engeller. Bu mekanizma, warfarinin pıhtılaşmayı azaltma veya önleme işlevini açıklar (32; 33).

Warfarin iki enantiomerden oluşur: S ve R. Bu enantiomerlerden S formu, daha poten olup, karaciğerdeki CYP2C9 mikrozomal enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Bu enzim sistemi, çeşitli ilaçlarla etkileşebilir veya genetik mutasyonlar nedeniyle farklı aktivasyon düzeyleri gösterebilir. Bu faktörler, warfarinin etkinliğini önemli ölçüde etkileyebilir ve bu durum ilacın %100'e yakın biyoyararlanımına sahip olduğu düşünüldüğünde daha da kritik hale gelir. Warfarin, plazma proteinlerine, özellikle albümine, %99 oranında bağlanır ve yarı ömrü yaklaşık 36-48 saat arasında değişir. Bu durum, ilacın sistemik dolaşımda uzun süre kalabileceğini ve bu süre zarfında etkili olabileceğini gösterir. Warfarin, esas olarak üriner sistem yoluyla atılır ve oral antikoagülanların etkisinin başlaması genellikle 72-96 saat sürer. Bu bilgiler, warfarin kullanımı sırasında dikkate alınması gereken önemli hususları kapsar ve ilacın dozajının, hastanın mevcut durumuna ve diğer tedavi edici faktörlere göre dikkatlice ayarlanmasını gerektirir (34).

2.4.2. K Vitamini Antagonistleri

Oral antikoagülanlar tedavisinde kullanılan iki temel kimyasal grup vardır (35):

1. **Kumarin Türevleri:** Bu gruptaki en yaygın örnek Warfarin sodyumdur. Kumarin türevleri, özellikle derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) tedavisinde tercih edilen seçkin oral antikoagülanlardır. Hemorajik olmayan yan etkiler açısından, indanedione türevlerine göre daha güvenli olarak kabul edilirler. Avrupa'nın bazı ülkelerinde benzer bir kumarin türevi olan acenocoumarol da kullanılmaktadır.
2. **Indanedione Türevleri:** Bu grupta yer alan Phenindione, daha az yaygın kullanılan bir diğer oral antikoagülandır. Ancak bu türevin yan etkileri ve güvenlik profili kumarin derivelerine göre daha riskli olabilir.

Warfarin, vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'un gamma karboksilasyonunu inhibe ederek antikoagülan etki gösterir. Bu mekanizma, bu faktörlerin immünolojik olarak tespit edilebilen ancak biyolojik olarak aktif olmayan formlarının sentezlenmesine yol açar. Ayrıca, Warfarin protein C ve S'nin de vitamin K bağımlı karboksilasyonunu baskılar. Protein C, bir proenzim olarak dolaşır ve endotel hücrelerinde trombin/trombomodülin kompleksi tarafından aktive edilir. Aktif protein C, aktif FVIII'in aktivitesini doğrudan baskılar ve Protein S varlığında aktif FV'i parçalar. Warfarin ve benzeri vitamin K antagonistleri, pıhtılaşma faktörlerini baskılayarak antikoagülan etki oluştururken, aynı zamanda koagülasyonun doğal inhibitörleri olan protein C ve S'nin sentezini önleyerek trombojenik bir etkiye yol açabilir. Bu biyokimyasal paradoks, özellikle tedaviye başlandıktan sonraki ilk 24 saat içinde hiperkoagulabiliteye ve mevcut trombüslerin büyümesine neden olabilir. Maksimal antikoagülan etki, ilacın alınmasından 36-72 saat sonra ortaya çıkar. Bu nedenle, Warfarin kullanımında doz ayarlamaları ve hastanın yakın takibi büyük önem taşır (35).

2.4.3. Yeni Oral Antikoagülanlar

Yeni Oral Antikoagülanlar (YOAK) modern tıpta oldukça önemli bir yere sahiptir ve genellikle iki ana sınıfa ayrılır: doğrudan trombin (Faktör IIa) inhibitörleri ve doğrudan Faktör-Xa inhibitörleri.

1. Doğrudan Trombin Inhibitörleri:

- **Dabigatran** bu gruba örnek olarak verilebilir. Dabigatran, trombinin aktif bölgesine doğrudan bağlanarak trombinin (Faktör IIa) pıhtılaşma aktivitesini inhibe eder. Bu etki, kan pıhtılarının oluşumunu önler (36).

2. Doğrudan Faktör-Xa Inhibitörleri:

- **Apiksaban, Edoksaban ve Rivaroksaban:** Bu ilaçlar, doğrudan Faktör Xa'nın aktif bölgesine bağlanır ve hem serbest Faktör Xa hem de platelet bağımlı Faktör Xa'yı inhibe ederek protrombinaz aktivitesini engeller (37).
- **Fondaparinux:** Bu ilaç, dolaylı bir yolla Faktör Xa inhibitörü olarak etki gösterir. Antitrombin III'e (AT-3) bağlanarak konformasyonel değişiklik yapar ve bu sayede Faktör Xa'nın aktivitesini inhibe eder. Fondaparinux, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendike olup, değişmeden idrar yoluyla atılır (38; 39).

YOAK'lar, rutin laboratuvar takibi gerektirmeyen sabit dozlarda verilebilme, hızlı başlangıç etkileri ve diğer ilaçlarla daha az etkileşime girmeleri gibi avantajlara sahiptir. Bunlar, vitamin K antagonistleri gibi sürekli INR takibi gerektirmez. Ayrıca, VKA kullanan hastalarla kıyaslandığında, YOAK kullanan hastalarda daha düşük oranda majör kanama insidansı gözlenmiştir. YOAK'ların etkileri (36; 40; 41):

- Kreatinin klirensi normal olan durumlarda, antikoagülan etki 24 saat içinde azalır.

- YOAK kullanımı altındaki hafif kanamalar genellikle kontrol altına alınabilir.
- Faktör Xa inhibitörleri, venöz tromboemboli (VTE) profilaksisi ve tedavisi, atriyal fibrilasyon tedavisi ve heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) durumlarında alternatif bir antikoagülan olarak kullanılır.
- Direkt trombin inhibitörleri ise, VTE profilaksisi ve tedavisine ek olarak, atriyal fibrilasyon (AF) profilaksisi ve akut koroner sendrom (AKS) profilaksi tedavisinde de önemli bir rol oynar.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma ile INR yüksekliği ile başvuran hastalara acil serviste uygulanan tedavi yaklaşımlarını ve bunların sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Bu retrospektif çalışma , INR yüksekliği ile acil servise başvuran hastaların tedavi protokollerini ve bu protokollerin hasta üzerindeki sonuçlarını analiz etmektedir. Araştırmanın temel amacı, INR yüksekliği saptanan hastalarda etyolojiye uygun tedavi stratejilerini belirlemek ve bu stratejilerin hastalar üzerindeki sonuçlarını değerlendirmektir.

Araştırma, 01 Ocak 2021 – 31 Aralık 2023 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine başvuran 200 olgu üzerinden gerçekleştirildi. G*Power 3.1 programı kullanılarak yapılan güç analizi sonucunda örneklem büyüklüğünün minimum 190 olması gerektiği hesaplanarak ve 200 katılımcıya ulaşıldı.

Veriler, SPSS Statistical Software kullanılarak analiz edilecek ve sonuçlar tanımlayıcı istatistiklerle (frekans, yüzde) ve ileri istatistiksel testlerle sunulacaktır. Araştırmanın dahil etme ve hariç tutma kriterleri, 18 yaş üzeri ve INR değeri 1.15'in üzerinde olan hastalar ile sınırlı tutuldu. Araştırmanın etik yönü, Helsinki

Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak planlandı. Çalışma başlamadan önce S.B.Ü Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onaylandı.

4. BULGULAR

Tablo 1. Hastaların kişisel bilgileri

	n	%
Cinsiyet		
Kadın	100	50,0
Erkek	100	50,0
Toplam	200	100,0
	Ortalama	SS
Yaş	67,56	14,09

Tablo 1’de hastaların kişisel bilgileri gösterilmiştir. Buna göre çalışmaya dahil edilen 200 hastanın, 100 (%50) ü kadın, 100 (%50)’ ü ise erkekti. Hastaların ortalama yaşı $67,56 \pm 14,09$ yıl olarak bulundu (Medyan=69).

Tablo 2. Hastaların klinik bulguları

	n	%
Tedavi türü		
K vitamini	33	16,5
Protrombin kompleksi	42	21,0
Taze Donmuş Plazma	125	62,5
Klinik bulgular		
Asemptomatik	75	37,5
Melena	37	18,5
Hematokezya	18	9,0
Hematüri	17	8,5
Epistaksis	10	5,0
Karaciğer yetmezliği	10	5,0

Spontan ekimoz	10	5,0
Diğer	23	11,5
Hastalık seyri		
Ölüm	28	14,0
Sağ kalım	172	86,0
Komorbidite Durumu		
Atrial fibrilasyon	95	47,5
İlaç kullanmıyor	12	6,0
İskemik inme	23	11,5
Kalp kapak protezi	60	30,0
Periferik damar hastalığı	1	,5
Pulmoner emboli	9	4,5

Tablo 2'de, hastaların klinik bulguları ile ilgili veriler yer almaktadır. Buna göre hastaların (%16,5)'i K vitamini, %21'i protrombin kompleksi ve %62,5'i TDP tedavisi aldı. Klinik bulgular arasında en sık görülen asemptomatik durum %37,5 oranıyla öne çıkmaktadır. Diğer bulgular ise melena %18,5, hematokezya %9, hematüri %8,5, epistaksis %5, karaciğer yetmezliği %5 ve spontan ekimoz %5 olarak belirlendi. Bu bulgular dışında kalan diğer bulgular ise %11,5 oranında gözlemlendi. Hastaların %14'ü ölüm , %86'sı ise sağ kalım gösterdi. İlaç kullanım sebeplerine bakıldığında, hastaların %47,5'i atrial fibrilasyon, %30'u kalp kapak protezi, %11,5'i iskemik inme, %4,5'i pulmoner emboli ve %0,5'i periferik damar hastalığı nedeniyle ilaç kullanmaktaydı; %6'sı ise ilaç kullanmamaktadır.

Tablo 3. International Normalized Ratio değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama	SS
Sonuç	1,63	29,57	9,79	3,72
Kontrol	1,10	28,70	3,83	2,98
Fark	0,001	27,07	5,96	3,91
Oransal fark	0,00	96,51%	58,14	24,46

Tablo 3'te, hastaların INR değerleri sunuldu. Sonuçlar incelendiğinde, minimum INR değeri 1,63 , maksimum değer 29,57 olup, ortalama INR değeri $9,79 \pm 3,72$ olarak hesaplandı. Kontrol INR değerleri ise minimum 1,10, maksimum

28,70, ortalama $3,83 \pm 2,98$ olarak tespit edildi. Bu iki değer arasındaki fark, minimum 0 ve maksimum 27,07 olmakla birlikte, ortalama fark $5,96 \pm 3,91$ olarak hesaplandı. Oransal fark %0 ile %96,51 arasında değişmekte olup, ortalama $58,14 \pm 24,46$ olarak belirtildi.

Tablo 4. Tedavi türüne göre oransal farkların karşılaştırılması

Tedavi türü	N	Ortalama	SS	F	p
K vitamini (%)	33	18,90	14,63		
Protrombin kompleksi(%)	42	75,15	13,06	121,174	0,001
TDP(%)	125	62,79	17,86		

Tedavi türüne göre oransal farklara yönelik yüzdelik değerler Tablo 4'teki bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi sonuçlarında gösterildi. K vitamininde görülen oransal fark %18,90 olarak bulunurken, protrombin kompleksinde görülen oransal fark %75,15 olarak, TDP'de görülen oransal fark ise %62,79 olarak bulundu. Yapılan bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre bu 3 grubun tedavi türüne göre oransal farklarına yönelik değerler birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklıdır ($p = 0,001$).

Tablo 5. Tedavi türüne göre oransal farkların karşılaştırılmasına ilişkin Post-hoc analizi sonuçları

Tedavi türü	Tedavi türü	Oranlar arasındaki fark	P
K vitamini (%)	Protrombin kompleksi	-56,25	0,001
	TDP	-43,90	0,001
Protrombin kompleksi(%)	K vitamini	56,25	0,001
	TDP	12,35	0,001
TDP(%)	K vitamini	43,90	0,001
	Protrombin kompleksi	-12,35	0,001

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan oransal farkların hangi tedavi türleri arasında farklılaştığını tespit etmek için Tukey Post-hoc testi uygulandı. Tablo 5'teki sonuçlara göre K vitamini grubundaki oransal farkın protrombin kompleksi ve TDP grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu görülmektedir ($p = 0,001$). Ayrıca

protrombin kompleksi grubundaki oransal farkın K vitamini ve TDP grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görülmektedir ($p=0.001$).

Tablo 6. Tedavi türüne göre rakamsal farkların karşılaştırılması

Tedavi türü	N	Ortalama	SS	F	p
K vitamini	33	1,43	1,56		
Protrombin kompleksi	42	9,01	4,53	53,521	0,001
TDP	125	6,13	2,96		

Tedavi türüne göre rakamsal farklara yönelik yüzdelik değerler Tablo 6'daki bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi sonuçlarında gösterildi. K vitamininde görülen rakamsal fark 1,43 olarak bulunurken, protrombin kompleksinde görülen rakamsal fark 9,01 olarak, TDP'de görülen rakamsal fark ise 6,13 olarak bulundu. Yapılan bağımsız örneklem tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre bu 3 grubun rakamsal farklarına yönelik değerler birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklıdır ($p=0,001$).

Tablo 7. Tedavi türüne göre rakamsal farkların karşılaştırılmasına ilişkin Post-hoc analizi sonuçları

Tedavi türü	Tedavi türü	Değerler arasındaki fark	P
K vitamini	Protrombin kompleksi	-7,58	0,001
	TDP	-4,70	0,001
Protrombin kompleksi	K vitamini	7,58	0,001
	TDP	2,88	0,001
TDP	K vitamini	4,70	0,001
	Protrombin kompleksi	-2,88	0,001

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan rakamsal farkların hangi tedavi türleri arasında farklılaştığını tespit etmek için Tukey Post-hoc testi uygulandı. Tablo 7'deki sonuçlara göre K vitamini grubundaki rakamsal farkın protrombin kompleksi ve TDP grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu görülmektedir ($p=0,001$). Ayrıca

protrombin kompleksi grubundaki rakamsal farkın K vitamini ve TDP grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görülmektedir ($p = 0,001$).

Tablo 8. Hastalık seyrine göre oransal farkların karşılaştırılması

Hastalık seyri	N	Ortalama	SS	T	p
Ölüm (%)	28	51,42	23,61	-1,574	0,117
Sağ kalım (%)	172	59,24	24,49		

Hastalık seyrine göre oransal farklara yönelik yüzdelik değerler Tablo 8'deki bağımsız örneklem t-testi sonuçlarında gösterilmiştir. Ölüm gelişen olgularda oransal fark %51,42 olarak bulunurken, sağ kalan hastalarda görülen oransal fark %59,24 olarak bulundu. Yapılan bağımsız örneklem t-testi sonuçlarına göre hastalık seyrine göre oransal farklara yönelik değerler birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı değildir ($p = 0,117$).

Tablo 9. Hastalık seyrine göre rakamsal farkların karşılaştırılması

Hastalık seyri	N	Ortalama	SS	t	p
Ölüm	28	5,16	3,08	-1,174	0,242
Sağ kalım	172	6,09	4,02		

Hastalık seyrine göre rakamsal farklara yönelik yüzdelik değerler Tablo 9'daki bağımsız örneklem t-testi sonuçlarında gösterildi. Ölüm gelişen olgularda rakamsal fark 5,16 olarak bulunurken, sağ kalan hastalarda görülen rakamsal fark 6,09 olarak bulunmuştur. Yapılan bağımsız örneklem t-testi sonuçlarına göre hastalık seyrine göre rakamsal farklara yönelik değerler birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı değildir ($p = 0,242$).

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda antikoagülan tedavi gören hastalarda acil servis başvurularında sıklıkla karşılaşılan yüksek INR düzeylerinin yönetimi ve bu

durumun hastalar üzerindeki klinik sonuçlarını inceledik. Araştırmada, INR yüksekliği ile başvuran 200 hastanın demografik özellikleri, tedavi yöntemleri, klinik bulguları ve tedavi sonrası sağ kalım oranları detaylı bir şekilde analiz ettik.

Araştırmamızda hastalar cinsiyet bakımından eşit dağıldı. INR yüksekliği ile başvuran hastaların cinsiyet dağılımına ilişkin yapılan çalışmalar, genellikle kadın hastaların oranının erkeklere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Öztürk ve ark.'ın (42) araştırmasında kadınların oranı %51, erkeklerin ise %49 olarak belirlenmiştir. Yavuztürk'ün (43) çalışmasında bu oranlar kadınlar için %55, erkekler için %45 şeklindedir. Ancak bizim çalışmamızda iki cinsiyetten biri lehine herhangi bir baskınlık görülmedi.

Hastaların yaş ortalaması 67,5 bulundu. Warfarin kullanımıyla ilişkili INR yüksekliği bulunan hastaların ele alındığı bir çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde yaş ortalaması 68 bulunmuştur (43). Yine benzer bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 62 bulunmuştur (44). Yine INR yüksekliği bulunan hastaların incelendiği bir başka çalışmada yaş ortalaması 68 tespit edilmiştir (45). Bir başka çalışmada, yaş ve INR yüksekliği arasında anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir. Yüksek INR grubundaki hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu saptanmıştır (46). Araştırmamıza dahil edilen hasta popülasyonu yaş bakımından literatürle uyum göstermektedir.

Hastaların %37,5'i asemptomatik, %18,5'i melena ve %9'u hematokezya belirtileri gösterdi. Literatürde hematokezya diğer bulgulara kıyasla daha nadir görülen bir durum olarak bildirilmiş olup araştırma bulgumuz bu bilgiyle paralellik göstermektedir (43). Katı'nın (47) çalışmasında hastaların %5,3'ünde melena, %7'sinde hematüri görülmüştür. INR yüksekliğiyle başvuran hastaların şikayetlerini bulgu olarak sunan çalışma oldukça sınırlı sayıda olduğundan bu bulgumuzu karşılaştırma imkanımız da sınırlı oldu.

Hastaların %86'sı sağ kalım gösterirken, %14'ü ölüm ile sonuçlandı. Tosun'un (46) çalışmasında INR yüksekliği olan hastalar izlenmiş ve birinci ayın sonunda hastaların %18,5'inin ölüm ile sonuçlandığı belirlenmiştir. Benzer bir

çalışmada acil servise başvuran ve warfarin kullanımı olan hastalarda mortalite oranı %20 bulunmuştur (48). Bir farklı araştırmada da warfarin kullanan hastalarda özellikle malignitesi olanlarda majör kanama riski diğer hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (42).

Hastaların %47,5'i atrial fibrilasyon, %30'u kalp kapak protezi ve %11,5'i iskemik inme nedeniyle ilaç kullanmıştı. Katı'nın (47) çalışmasında hastaların %52,4'ünde atrial fibrilasyon, %7,1'inde kapak replasmanı, %11,9'unda SVO tespit edilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında hastaların warfarin kullanımı sebeplerinin başında atrial fibrilasyon gelmektedir(49-51). Araştırma bulgumuz literatürle paralellik göstermektedir.

INR değerlerinin minimumu 1,63, maksimumu 29,57, ortalaması ise 9,79 olarak belirlendi. Kontrol INR değerlerinin ise minimumu 1,10, maksimumu 28,70, ortalaması 3,83 olarak saptandı. Öztürk'ün (44) çalışmasında hastaların INR ortalaması 4,60 bulunmuştur. Bir başka araştırmada ise ortalama 4,59 olarak tespit edilmiştir (45). Katı ve ark. INR yüksekliği olup mortalite görülen hastalarda INR ortanca değerini 7,2 tespit etmiştir (47). Araştırmamızda hastaların ilk başvuru INR düzeyi ortalaması literatürdeki çalışmalara göre oldukça yüksekti. Bu durum araştırmamızın tek merkezli olarak gerçekleştirilmiş olmasıyla ilişkilendirilebilir.

K vitamini ile tedavi edilenlerde oransal fark %18,90, protrombin kompleksi ile tedavi edilenlerde %75,15, taze donmuş plazma ile tedavi edilenlerde %62,79 olarak tespit edildi. Literatürde de bilindiği gibi INR yüksekliğinin yönetimi için vitamin K verilmesi, TDP ve protrombin kompleksi önerilmektedir(52-53). Literatürde, özellikle kritik INR yüksekliklerinde ve ciddi kanama riski taşıyan durumlarda protrombin kompleksinin hızlı ve etkili bir müdahale aracı olarak önerildiği bilinmektedir. Protrombin kompleksinin hızla etki göstermesi, bu tedavi seçeneğinin acil durumlar için ideal olabileceğini düşündürmektedir (54).

6. SONUÇ

- Acil servislerde fiyat ve tedavi etkinliği açısından en sık TDP kullanılmaya devam etmektedir.Çalışmamızda olguların büyük çoğunluğu asemptomatik iken ikinci sıklıkta kanamalar saptandı.Olguların komorbidite nedenli ilaç kullanımına bakıldığında en sık hala atrial fibrilasyon görülmektedir. Tedavi etkinliği açısından protrombin kompleksleri daha etkin olmakla birlikte TDP ‘nin maliyetinin düşük olması etkinliğinin de protrombin kompleksine yakın olması nedeni ile acil servisimizde ilk tercih olmaya devam etmektedir. Zaten sağ kalım açısından bakıldığında TDP ile protrombin kompleksleri arasında anlamlı fark bulunamadı.Bu nedenle acil servislerde sağlık politikaları ve maliyet yönetimi açısından TDP hala ilk tercih olmaya devam edecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. *Circulation*. 2010;122:2068–77.
2. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, Martinelli I. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfus*. 2011;9:120–38.
3. Bombeli T, Spahn DR. Updates in perioperative coagulation: Physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth*. 2004;93:275–87.
4. Haznedaroğlu İC. Hemostaz mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Intern Med Sci*. 2005;1(2):1-5.
5. Sayinalp N. Hemostaz Tarama Testleri: Önce Hangisini Kullanmalıyım?, XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, 2003:51-6.

6. Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3355-62.
7. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood.* 1998;91:3527–61.
8. Triplett DA. Coagulation and bleeding disorders: Review and update. *Clin Chem.* 2000;46:1260–9.
9. Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anesth.* 2006;53:S2–11.
10. Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. *Thromb Res.* 2004;114:447–53.
11. Heemskerk JW, Bevers EM, Lindhout T. Platelet activation and blood coagulation. *Thromb Haemost.* 2002;88:186–93.
12. Ambrosio AL, Di Pietro SM. Storage pool diseases illuminate platelet dense granule biogenesis. *Platelets.* 2017 Mar;28(2):138–46.
13. Atamer T. Hemostaz Mekanizması. *Temel Hemostaz Tromboz Kursu.* 2007;2:1-6.
14. Kluft C. The fibrinolytic system and thrombotic tendency. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2004;33:425-9.
15. Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood.* 2005 Oct;106(8):2605–12.
16. Urano T, Castellino FJ, Suzuki Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin [published online ahead of print, 2018 May 20]. *J Thromb Haemost.* 2018 May;16(8):1487–97.
17. Killewich LA, Macko RF, Cox K, Franklin DR, Benjamin ME, Lilly MP, et al. Regression of proximal deep venous thrombosis is associated with fibrinolytic enhancement. *J Vasc Surg.* 1997;26:861-8.
18. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA: Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care.* 2007 Dec;13(6):680-5.
19. Greaves M, Watson HG: Approach to the diagnosis and management of mild bleeding disorders. *Thromb Haemost* 2007 Jul;5 Suppl 1:167-74.
20. Sallah S, Kato G: Evaluation of bleeding disorders. A detailed history and laboratory tests provide clues. *Postgrad Med* 1998 Apr;103(4):209-10, 215-8.

21. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jul;82(7):864-73.
22. Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA. Effect of 3.2% vs 3.8% sodium citrate concentration on routine coagulation testing. *Am J Clin Pathol.* 1997 Jan;107(1):105–10.
23. Spaet TH. Case 20-1979: fFalse prolongation of prothrombin time in polycythemia. *N Engl J Med.* 1979 Aug;301(9):503.
24. Dade Actin F, Activated PTT Reagent: Product Insert. Dade; June 2006.
25. Parıldar Z, Gültür C, Habif S. Protrombin Zamanı / INR Sonuçlarını Etkileyen Faktörler. *T Klin Tıp Bilimleri.* 2002;22:597-601.
26. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91–6.
27. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, Winkler A. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: a review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med.* 2014 Sep;34(3):453-77.
28. Fowler A, Perry DJ. Laboratory monitoring of haemostasis. *Anaesthesia* 2015; 70: 68–e24.
29. Hirsh J, Poller L. The international normalized ratio. A Guide to understanding and correcting its problems. *Archives of Internal Medicine* 1994; 154: 282–88.
30. Barcellona D, Fenu L, Marongiu F. Point-of-care testing INR: an overview. *Clin Chem Lab Med.* 2017 May 01;55(6):800-5.
31. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet.* 1999;353(9154):717-9.
32. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 2001;119(1):8S-21S.
33. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71:2730–3.
34. Majerus PW, Broze GJ, Miletich JP, Tollefsen DM. Anticoagulant thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman and Gilman's*

The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:1347-51.

35. Baykal Y. Damar Hastalıkları ve Embolik Fenomenler. GATA Basımevi, 2002.

36. Konstantinides SV, Meyer G et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the ERS. Eur Heart J. 2020;41(4):543-603.

37. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(suppl):e102s– 51s.

38. Gresham C, Levine M, Ruha AM. Case files of the medical toxicology fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: a nonwarfarin anticoagulant overdose. J Med Toxicol. 2009;5:242–49.

39. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. Curr Pharm Des. 2010;16:3436–3441.

40. Steffel J, Verhamme P et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39:1330-93.

41. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010; 103:1116–27.

42. Ozturk M, Ipekci A, Kiyak SK, Akdeniz YS, Aydin Y, Ikizceli I, Sogut O. Bleeding Complications in Warfarin-Treated Patients Admitted to the Emergency Department. J Clin Med Res. 2019 ;11(2):106-113.

43. Yavuztürk B. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi erişkin acil serviste warfarin kullanımına bağlı INR yüksekliği olan hastalara yaklaşım. Uzmanlık Tezi, DEÜTF, 2013.

44. Öztürk M. Warfarin tedavisi alan ve INR yüksekliği ile acil servise başvuran hastaların analizi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, 2013.

45. Tatlı O. Acil servise başvuran ve INR yüksekliği tespit edilen hastaların tam kan parametrelerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, GATA, 2014.

46. Tosun N. Acil servise başvuran ve INR yüksekliği saptanan hastaların analizi. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, 2023.
47. Katı E. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne warfarin kullanımına bağlı yüksek ınr düzeyi ile başvuran hastaların değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, SBÜ, 2015.
48. Baloglu KF, Ozakin E, Yüksel GC, Karakilic ME, Kaya S, Canakci ME. Use of Prothrombin Complex Concentrate in the Emergency Department for Cases With Warfarin Overdose: A Retrospective Study. *Ankara Med J.* 2020;20(4):1071-81.
49. Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, Kucher N, Goldhaber SZ. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *Am J Cardiol.* 2005;96(4):595-8.
50. Koo S, Kucher N, Nguyen PL, Fanikos J, Marks PW, Goldhaber SZ. The effect of excessive anticoagulation on mortality and morbidity in hospitalized patients with anticoagulant-related major hemorrhage. *Arch Intern Med.* 2004;164(14):1557-60.
51. Wallvik J, Sjölander A, Johansson L, Bjuhr Ö, Jansson JH. Bleeding complications during warfarin treatment in primary healthcare centres compared with anticoagulation clinics. *Scand J Prim Health Care.* 2007;25(2):123-8.
52. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN: Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):257S-298S.
53. Rosovsky RP, Crowther MA. What is the evidence for the off-label use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in the acute reversal of warfarin? ASH evidence-based review 2008. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008;2008(1):36-38.
54. Pernod G, Godiér A, Gozalo C, Tremey B, Sié P. French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding). *Thromb Res.* 2010;126(3):e167-74.

