



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. DAHİLİYE KLİNİĞİ
Eğitim Sorumlusu: Uzm.Dr. Engin SENNAROĞLU

ORAL ANTİKOAGULAN KULLANIMINA BAĞLI
KOMPLİKASYONLAR NEDENİYLE YATAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih EREN

ANKARA, 2012

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. DAHİLİYE KLİNİĞİ

ORAL ANTİKOAGULAN KULLANIMINA BAĞLI
KOMPLİKASYONLAR NEDENİYLE YATAN HASTALARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih EREN

TEZ DANIŞMANI
Uzm.Dr. Engin SENNAROĞLU

ANKARA, 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve mesleki gelişimimde büyük katkıları olan tez danışmanım, klinik şefimiz Dr. Engin SENNAROĞLU'na,

Asistanlık dönemim süresince bana destek olan ve benden yardımlarımı esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım şef muavinimiz Dr. Saadet HASA AKDUR'a,

Bir çok sıkıntılı dönemi ve bir o kadar da güzel zamanlarımı paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve 4. Dahiliye Kliniği personel ve çalışanlarına,

Eğitimim boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, bana her türlü desteği sağlayan ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan anneme, babama ve kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda ve her zaman bana destek olan eşim Sevim EREN ve biricik oğlum Onur EREN'e teşekkür ediyorum.

Dr. Fatih EREN

Ankara 2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER, RESİMLER VE GRAFİKLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HEMOSTAZ BOZUKLUKLARI ve TROMBOZ	3
2.1.1. Normal Hemostaz.....	3
2.1.2. Hemostatik Sürecin Aşamaları.....	3
2.1.2.1. Trombosit tıkaçı oluşumu	3
2.1.2.2. Koagulasyon Kaskadı.....	5
2.1.2.3. Koagulasyonu Sınırlandıran Kontrol Mekanizmaları	10
2.1.3. K Vitamini Metabolizması.....	12
2.1.4. Hemostaz Bozukluklarının Tanımı ve Sınıflandırılması	13
2.1.5. Venöz Tromboz.....	13
2.1.5.1. Virchow Triadı	14
2.1.5.2. Kalıtsal Trombofililer	15
2.1.5.3. Pıhtılaşma faktörlerinde ve kemokinlerde yükseklik.....	16
2.1.5.4. Edinsel Trombofililer	16
2.1.6. Tromboz Komplikasyonları ve İlişkili Klinik Tablolar	17
2.1.6.1 Derin ven Trombozu	18
2.1.6.2 Pulmoner Embolizm.....	19

2.1.7. Trombotik Hastalıklarda Tedavi Hedefleri	19
2.1.8. Antirombotik Tedavi.....	20
2.1.8.1. Antitrombosit ajanlar	21
2.1.8.2. Fibrinolitik ajanlar.....	22
2.1.8.3. Antikoagulan ajanlar	22
2.2. ORAL ANTİKOAGULAN TEDAVİ.....	25
2.2.1. Vitamin K Antagonistlerinin Farmakolojisi ve Monitörizasyonu	25
2.2.2. Varfarinin Farmakokinetik ve Farmakodinamiği.....	27
2.2.3. Varfarin Tedavisinde Doz-Yanıt İlişkisini Etkileyen Faktörler.....	28
2.2.3.1. Genetik Faktörler	29
2.2.3.2. Çevresel Faktörler ve İlaç Etkileşimleri.....	30
2.2.4. Varfarin Tedavisinin Monitörizasyonu	32
2.2.5. Oral Antikoagulan Endikasyonları ve Tedavi Hedefleri.....	33
2.2.6. Varfarin Tedavisinde Komplikasyonlar	38
2.2.6.1. Nonhemorajik Komplikasyonlar	38
2.2.6.2. Hemorajik Komplikasyonlar	39
2.2.6.2.1. Hemorajik Komplikasyonların Tanımı	39
2.2.6.2.2. Hemorajik Komplikasyonların İnsidansı	40
2.2.6.2.3. Hemorajik Komplikasyonlar İçin Risk Faktörleri.....	40
2.2.6.2.4. Hemorajik Komplikasyonların Yönetimi.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. VAKALARIN SEÇİMİ	45
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	46
4. BULGULAR.....	47
6. ÖZET.....	64
7. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	66
8. KAYNAKLAR	68
9. EK Tez Başvuru Değerlendirme Formu	83

KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
AF	Atrial fibrilasyon
AFS	Antifosfolipid sendromu
APC	Aktive protein C
aPTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASKH	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
AT	Antitrombin
AVR	Aortik kapak protezi
COX	Siklooksijenaz
DM	Diabetes mellitus
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	Derin ven trombozu
HMWK	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
INR	Uluslararası sensitivite indeksi
ISI	International normalized ratio
MI	Miyokard infarktüsü
MVR	Mitral kapak protezi
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OKS	Oral kontraseptif
PAH	Periferik arter hastalığı
PAR	Proteaz ile aktive olan reseptör
PDI	Protein disülfid izomeraz
PE	Pulmoner embolizm
PGI2	Prostasiklin
PPİ	Proton pompa inhibitörü
PTZ	Protrombin zamanı
TAFİ	Trombin ile aktive olan fibrinoliz inhibitörü

TDP	Tromboembolik serebrovasküler olay
TESVO	Taze donmuş plazma
TF	Doku faktörü
TFPI	Doku faktör yolu inhibitörü
TİA	Geçici iskemik atak
TM	Trombomodulin
TPA	Doku plazminojen aktivatörü
TxA2	Tromboksan A2
UFH	Unfraksiyone heparin
VKA	Redükte vitamin K
VKH2	Vitamin K antagonisti
VKOR	Vitamin K oksit redüktaz
VTE	Venöz tromboembolizm
VWF	Von Willebrand faktör
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Hemostaz bozukluklarındaki klinik manifestasyonlar	8
Tablo 2.	Venöz tromboz için risk faktörleri	14
Tablo 3.	Kalıtısal trombofililerde ilk venöz tromboz atağının gelişme riski ve insidansı	15
Tablo 4.	VTE geçiren hastalarda tespit edilen maligniteler	16
Tablo 5.	Antitrombotik tedavide kullanılan ajanlar.....	21
Tablo 6.	Varfarin ile ilaç, diyet ve beslenme desteği etkileşimleri	31
Tablo 7.	Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri	48
Tablo 8.	Olguların Geliş Şikayetleri Yönünden Dağılımı	49
Tablo 9.	Olguların Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı	50
Tablo 10.	Verilen Tedavilere Göre Olguların Dağılımı	51
Tablo 11.	Morbidite ve Mortalite Yönünden Olguların Dağılımı	52
Tablo 12.	Mortalitesi olan olguların demografik ve klinik özellikler yönünden dağılımı	53
Tablo 13.	Majör kanaması olan olguların demografik ve klinik özellikler yönünden dağılımı	54
Tablo 14.	Minör kanaması olan olguların demografik ve klinik özellikler yönünden dağılımı	55

ŞEKİLLER, RESİMLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Koagulasyon Kaskadı.....	6
Şekil 2.	Varfarin metabolizması.....	26
Resim 1.	Varfarin tedavisine bağlı cilt nekrozu.....	38
Grafik 1.	Olguların İlaç Kullanım Endikasyonlarına Göre Dağılımı.....	49
Grafik 2.	Olguların geliş INR değerleri.....	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz tromboemboli (VTE), Derin ven trombozu (DVT) ve Pulmoner emboliyi (PE) kapsayan bir terimdir. Kesin insidansı bilinmemekle birlikte Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansı yıllık 250.000-900.000 yeni vaka olarak hesaplanmaktadır (1). Diğer major kardiyovasküler trombotik hastalıklar ile karşılaştırıldığında, VTE insidansı fatal/nonfatal stroke ve miyokard infarktüsü ile benzerdir (2,3). VTE tedavisinde hızlı etkili parenteral unfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin veya fondaparinux ile daha uzun sürede etkisi ortaya çıkan vitamin K antagonistlerinin (VKA) kullanımının etkinliği on yıllardır yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (4). Varfarin 1954 yılında klinik kullanıma girmiştir ve günümüze kadar VTE'nin tedavisinde lisans alabilmiş tek oral ajandır. Etkisinin yavaş ortaya çıkması, varfarinin metabolik yolundaki genetik polimorfizme bağlı olarak bireyler arasında doz değişkenliği göstermesi, öncesinde öngörülemeyen gıda ve ilaç etkileşimlerine bağlı olarak sık monitorizasyon gerektirmesi varfarin kullanımında kısıtlanmalara yol açmaktadır. Varfarinin nispeten dar bir terapötik pencereye sahip olması nedeniyle tedavi sırasında sık monitörizasyon gerekir. Bu nedenle major kanama olayları INR (International Normalized Ratio) 3,0'ün üstünde tutulan vakalarda, hedef aralık 2,0-3,0 olanlara göre iki kat daha fazla görülmektedir ve INR 4,5'in üstünde olması kanama açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır (5,6).

Antikoagulan tedavinin major komplikasyonu kanamadır. Doğrudan ölüme neden olan intrakraniyal kanamalar veya retroperitoneal kanamalar, ya da hospitalizasyon ve kan transfüzyonu gerektiren kanamalar major kanamalar olarak sınıflandırılırlar. Kanama antikoagulan tedavilerin major komplikasyonu olmakla birlikte bu ilaçların tromboembolik hadiseleri azaltmaktaki faydaları da göz ardı edilemez (7,8) VTE tedavisi sırasında %2-3 oranında major kanama görülmektedir ve bu hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite %33 dür. Hastaların yaklaşık yarısı

doğrudan kanamaya bağlı komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (9). Ülkemizde de yılda 130.000 üzerinde hasta varfarin kullanmaktadır (10).

Bu çalışmada hastanemizde oral antikoagulan kullanımına bağlı kanama komplikasyonları ile başvuran ve yatırılarak takibi gereken hastalarda yaş, cinsiyet ve ilaç kullanım miktarı gibi faktörlerin yan etkiler üzerindeki etkisi, bireysel ve çevresel faktörlerin saptanması, ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi ve kanama olaylarında mortalite ve morbiditeye etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMOSTAZ BOZUKLUKLARI ve TROMBOZ

2.1.1. Normal Hemostaz

Hemostaz damar hasarı sonucunda ortaya çıkan ve pıhtı formasyonu ile sonuçlanan sürece verilen isimdir. Damar duvarı hasarlandığı zaman hemostatik süreç hızlı, lokalize ve iyi bir regülasyon ile ilerlemelidir. Hemostatik süreçteki herhangi bir elemanın eksikliği veya disfonksiyonu durumunda kanama ya da tromboza yatkınlık ortaya çıkar (11).

2.1.2. Hemostatik Sürecin Aşamaları

Pıhtılaşma süreci, ileri derece iç içe geçmiş çok sayıda aşamadan oluşan dinamik bir süreçtir. Bu süreç dört fazdan meydana gelir: [1] başlangıç ve trombosit tıkaçı oluşumu, [2] pıhtılaşma sürecinin koagülasyon kaskadı ile yaygınlaşması, [3] antitrombotik kontrol mekanizmaları ile pıhtılaşmanın sınırlandırılması, [4] fibrinolizis ile pıhtının uzaklaştırılması (12).

2.1.2.1. Trombosit tıkaçı oluşumu

Vasküler hasarlanma sonucu trombositler aktive olur. Kanamayı durdurmak için oluşan ilk hemostatik cevap trombosit tıkaçı oluşumudur. Aktive trombositlerin fonksiyonel yanıtı dört farklı süreçten meydana gelir: [1] adezyon (trombositlerin subendotelyal matriks üzerinde çökmesi), [2] agregasyon (trombosit-trombosit yapışması), [3] sekresyon (trombosit granüllerindeki proteinlerin salınması), [4] prokoagulan aktivite (trombin üretiminin artırılması) (13).

Trombosit Aktivasyonu: Trombosit aktivasyonuna neden olan, adenozin difosfat (ADP), epinefrin, trombin ve kollajen gibi fizyolojik uyaranlar bulunmaktadır. ADP ve epinefrin göreceli olarak zayıf uyaranlardır. Kollajen ve trombin ise en potent trombosit aktivatörleridirler.

Kollajen: İntakt endotelium nitrik oksit (NO) ve prostasiklin salgılayarak trombosit adezyonunu engeller. İntimal hasar mikrofibriller, laminin ve kollajen gibi subendotelyal elemanların açığa çıkmasına neden olur. Bu faktörler trombosit adezyon, aktivasyon ve sekresyonunu artırır. İntegrin proteinlerinden GP Ia/IIa ve GP VI sırasıyla trombosit adezyon ve aktivasyonunda önemli olan iki adet kollajen reseptörüdür (13).

Trombin: Hücrelerdeki trombin aktivasyonu G-Protein ilişkili proteaz ile aktive olan reseptörler (PAR) aracılığı ile olmaktadır (14). Trombositler, trombin için iki ayrı reseptör (PAR-1 ve PAR-4) ile dual reseptör sistemine sahiptirler. PAR reseptörünün amino-terminal ekzodomini trombin tarafınca parçalanır ve yeni bir amino-terminal uç ortaya çıkar. Sonuç olarak transmembran sinyal oluşumu ortaya çıkar (15).

Trombosit adezyonu: Aktivasyon oluştuktan sonra trombositlerde şekil değişiklikleri olur, trombosit psödopodlarında uzama meydana gelir ve bu durum trombositleri oldukça adeziv bir hale getirir. Trombosit adezyonu primer olarak trombosit yüzeyinde bulunan GP Ib/IX/V kompleksi ve subendotelyal matrikste bulunan von Willebrand faktörün (vWF) birleşmesi ile ortaya çıkar (16). GP Ib/IX/V kompleksi komponentlerinin ve vWF'ün eksikliğinde Bernard-Soulier ve von Willebrand hastalığı olarak isimlendirilen konjenital kanama bozuklukları ortaya çıkar (17).

Trombosit agregasyonu: Trombosit aktivasyonu sonucunda trombosit yüzeyinde bulunan GP IIb/IIIa (alfa IIB ve beta-3) reseptöründe konformasyonel değişiklik meydana gelir ve immobilize olan vWF ve fibrinojen ile etkileşim ortaya çıkar (18). GP IIb/IIIa kompleksi integrinler olarak isimlendirilen adeziv glikoprotein ailesinin bir üyesidir ve trombosit yüzeyinde en fazla yoğunluğa sahip reseptördür . Her trombositte yaklaşık 80.000 GP IIb/IIIa kompleksi bulunur. Normalde GP

Iİb/IIIa fibrinojen ile etkileşime girmez fakat trombositlerde aktivasyon meydana geldiği zaman reseptörde konformasyonel değişiklik meydana gelir ve fibrinojene olan afinitesi artar ve trombosit agregasyonu meydana gelir (19,20). GP Iİb/IIIa'nın alfa Iİb ve beta-3 subunitlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucunda bir kanama bozukluğu olan Glanzman Trombastenisi ortaya çıkar (21).

Trombosit sekresyonu: Hücre uyarımı olduktan sonra trombosit granüllerinden çeşitli maddeler salınır. ADP ve serotonin yeni trombositlerin uyarılması ve toplanmasına neden olur (22). Trombositlerden salınan serotonin normalde vazodilatasyona neden olurken, endotel hasarı ya da disfonksiyonu durumunda vazokonstriksiyona neden olur. ADP ile aktive olan trombositler, endotel üzerinde bulunan adezyon molekülü olan ICAM-1'in yüzey ekspresyonunu artırır (23). Fibronektin ve trombospondin trombosit agregatlarında stabilizasyona neden olur. Endotel hasarında plazmada tespit edilen fibrinojen trombositlerin alfa granüllerinden salınır (24). Prostaglandinlerin metaboliti olan Tromboksan A2, vazokonstriksiyon yapar ve trombosit agregasyonunu uyarır. Trombositlerden ve hasarlı damar duvarından salınan tiol izomeraz ve protein disülfid izomeraz (PDI), doku faktörünün (TF) aktivasyonunu ve trombus formasyonunun oluşumunu artırır (25,26).

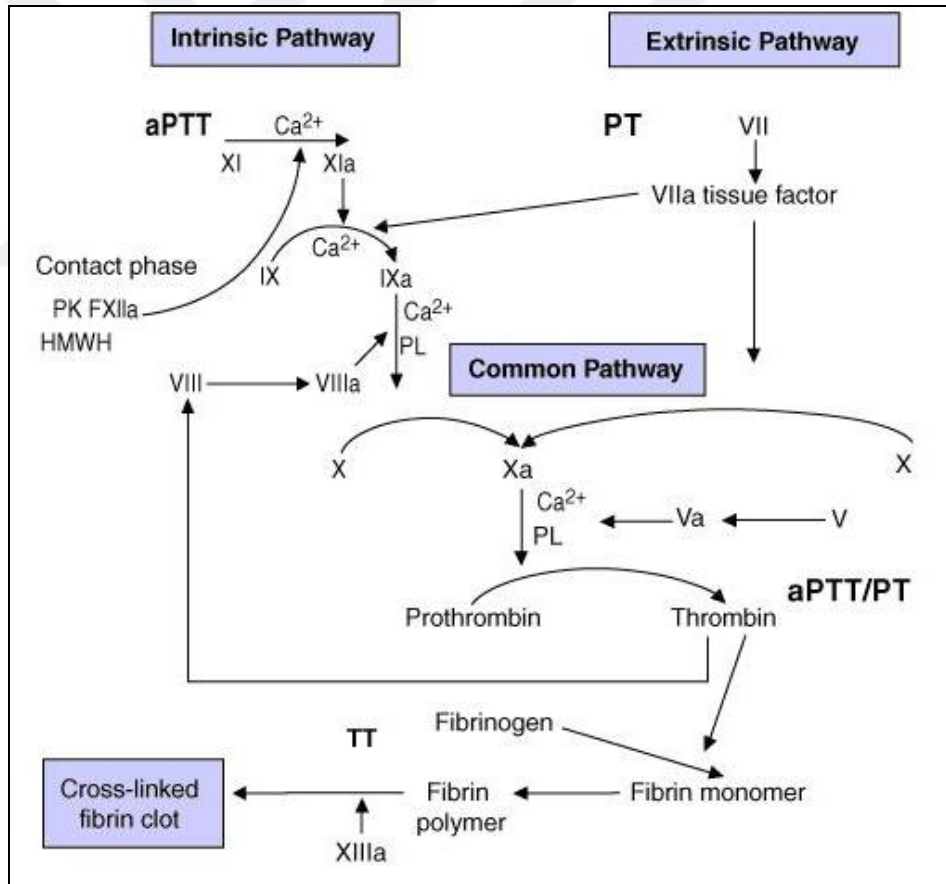
Prokoagulan aktivite: Trombositlerdeki prokoagulan aktivite, trombosit aktivasyonu için önemlidir. Prokoagulan fosfolipidler, özellikle fosfatidilserin, trombosit yüzeyinde bulunan pıhtılaşma kaskadındaki enzim komplekslerini uyarır (27).

2.1.2.2. Koagulasyon Kaskadı

Pıhtılaşma kaskadı bir dizi proenzim ve inaktif prekürsör proteinin (zimojen) ardışık olarak amplifiye uyarımı ile oluşur. Örnek olarak, küçük miktarda ortaya çıkan faktör VIIa molekülü daha fazla miktarda faktör X molekülünü uyarır, ve daha geniş miktarda trombin molekülü oluşur ve fibrinojen fibrine dönüşür. Multiple komponentli makromoleküler komplekslerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan bu enzimler tenazlar (X-ase) olarak isimlendirilirler ve protrombinden trombin

oluşumuna neden olan aktive faktör X (faktör Xa) ve protrombinaz oluşumundan sorumludurlar.

Megakaryosit ve endotel hücrelerinde sentezlenen vWF hariç tüm prokoagulan maddeler karaciğerde sentezlenir. Bu faktörlerde posttranslasyonel modifikasyonlar oluşmaktadır (28). En karakterize modifikasyonlar vitamin K bağımlı olan prokoagulan (protrombin, faktör VII, IX ve X) ve antikoagulan (protein C ve protein S) faktörlerinde meydana gelmektedir. Tüm bu faktörlerin vitamin K bağımlı karboksile glutamik asit rezidüleri Ca^{++} bağlayıcı bölgeler olarak işlev görür ve membrana bağımlı makromoleküler komplekslerin etkinliğinde önemlidir (29). Geleneksel olarak pıhtılaşma kaskadı bir intrinsek ve bir ekstrinsek yolağın birleşimi şeklinde resmedilir (Şekil 1) (30).



Şekil 1. Koagulasyon Kaskadı

(Kaynak: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17 th Edition.)

İntrensek yolak negatif yüklü bir yüzeye maruz kalan kanın (selit, kaolin veya silika ile in vitro olarak aktive parsiyel tromboplastin zamanı [aPTT] olarak ölçülür) uyarımı ile aktive olur. Ekstrensek yolak ise hasar sonucunda ortaya çıkan TF ya da TF benzeri maddelerin (tromboplastin, TPL ile in vitro olarak protrombin zamanı [PT] olarak ölçülür) uyarımı ile aktive olur. Sonuç olarak her iki yolda pıhtılaşma kaskadının son enzimi olan protrombinazın bir komponenti olan olan faktör X'un aktivasyonunda birleşir. Trombin solubl bir plazma proteini olan fibrinojeni, solubl olmayan fibrin pıhtısına dönüştürür (31).

Trombin Oluşumu: Koagulasyon kaskadının klasik görünümü pıhtılaşma testlerinin yorumlanması açısından (PT ve aPTT) faydalı olmakla birlikte bu şematik görünüm fizyolojik olmayabilir.

Hasarlanan bölgede açığa çıkan TF ile faktör VII'nin etkileşimi pıhtılaşmayı başlatan primer fizyolojik olaydır ve intrinsik yolağın diğer komponentleri (ör: faktör VIII, IX, XI) ekstrinik yolak tarafınca oluşturulan ve başlangıçta küçük miktarda oluşturulan trombin tarafınca amplifiye edilirler. Başlangıç fazından sonra oluşan az miktarda trombin sonrasında trombin oluşumunda yoğunlaşma ve sınırlanma meydana gelir (31). Fibrin pıhtı oluşumunun başlangıç aşamasını ölçen standart laboratuvar pıhtılaşma testleri, primer olarak koagulasyonun başlangıç fazını ölçmekle birlikte yayılma fazını ölçmemektedirler. Başlangıç fazı genel olarak faktör X'un TF/faktör VIIa tarafınca uyarılması ile ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan az miktardaki trombin; faktör V, faktör VIII ve faktör XI aktivasyonu, trombosit aktivasyonu ve trombosit yüzeyinde bulunan anyonik fosfolipidlerden multi-komponent enzim komplekslerinin (intrinsik tenaz ve protrombinaz) salınımına neden olur (32). Bu nedenle az miktarda ortaya çıkan trombin pıhtılaşma kaskadının başlamasına ve trombosit aktivasyonuna neden olur. Aktive trombositler koagulasyonun başlangıcında kritik bir role sahiptirler. Trombositopeni ve koagulasyon faktör eksikliği durumları mukozal kanama ve doku hematomları ve eklem içi kanamalar ile kendisini gösterirler (Tablo 1) (33).

Tablo 1. Hemostaz bozukluklarındaki klinik manifestasyonlar

KANAMA SEMPTOMU	KANAMA HASTALIĞI	
	Kalitatif ve/veya kantitatif trombosit bozuklukları	Koagulasyon faktör eksikliği (ör: faktör VIII ve IX eksikliği)
Ayrırt edici kanama bulgusu	Oral kavite, nazal, gastrointestinal ve genitoüriner bölgeden olan mukokutanöz kanamalar	Eklem içi ve kas içi derin doku kanamaları
Minör kesilerden sonra kanama	Sık	Nadir
Peteşi	Sık	Nadir
Ekimoz	Genellikle küçük ve yüzeysel	Geniş subkutanöz ya da yumuşak doku hematomu şeklinde olabilir
Hemartroz, kas içi hematom	Nadir	Ciddi faktör eksikliklerinde ve belirgin olmayan eksikliklerde travmaya sekonder gelişir.
Cerrahi gibi invazif girişimlerden sonra kanama	Orta düzeyde kanama, defektin büyüklüğüne ve trombosit düzeyine bağlı olarak kanama miktarı değişkendir	Defektin ciddiyeti ile ilişkili olarak, prosedürel ya da gecikmiş kanama ile ilişkili olabilir

Multi-komponent Kompleksler: Koagulasyon kaskadında dört adet multikomponent makromoleküler kompleks major rol oynarlar: Üç adet prokoagulan kompleks (ekstrinsek ve intrinsek tenaz ve protrombinaz) ve bir adet antikoagulan kompleks rol oynar. Bu kompleksler enzim, kofaktör proteinler, kalsiyum iyonları ve hücrel membran bileşenlerinden (anyonik fosfolipid yüzey) oluşurlar.

Ekstresek tenaz: Proteaz olarak aktive faktör VII (faktör VIIa), kofaktör olarak fosfolipid memrandaki TF ve kalsiyum iyonlarını, substrat olarak faktör X'u (Stuart faktör) içerir. Ekstrinsek tenaz hem faktör X'u hem de Faktör IX'u uyarır (34,35).

İntrensek tenaz: Proteaz olarak faktör IXa ve faktör VIIa, kofaktör olarak kalsiyum ve fosfolipidleri, substrat olarak faktör X'u içerir.

Protrombinaz: Proteaz olarak faktör Xa, kofaktör olarak faktör Va, kalsiyum ve fosfolipidleri ve protrombini (faktör II), substrat olarak protein C'yi içerir (36).

Protein C antikoagulan kompleks: Enzim olarak trombin (faktör IIa), kofaktör olarak trombomodulini, substrat olarak protein C'yi içerir. Bu multi-komponent

enzim komplekslerinin avantajları protrombinaz kompleksi ile örneklenebilir. Trombositler aktive olduğu zaman trombositlerin yüzeyinde bulunan anyonik fosfolipidler trombosit yüzeyi ile etkileşir ve trombosit granüllerinde bulunan faktör V salınır ve bu fosfolipidler ile etkileşime girer. Faktör V oluşan trombin tarafınca aktive edilir ve faktör Va'ya dönüşür. Protrombinaz kompleks, faktör Xa (enzim) ve protrombin (substrat) için bağlanma bölgeleri içerir. Protrombinaz kompleksinin trombin oluşturmadaki etkinliği, faktör Xa ve protrombin ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında 300.000 kat daha fazladır (37).

Sonuç olarak oluşan etki vasküler hasarlanma bölgesinde aktive trombositler tarafınca lokalize olarak trombin oluşumudur. Faktör Xa'nın faktör Va ile bağlanması dolaşımında bulunan antitrombin gibi inhibitörlerin etkisinden korunur (38).

Ekstresek Yolak: Doku Faktörü (TF): Damar duvarındaki hasar sonucunda integral membran glikoproteini olan doku faktörünün (TF) salınımı ile sonuçlanır (39). TF normalde vasküler endotelial hücrelerde ve monositlerde bulunmaz fakat deri, organ yüzeyleri, vasküler adventisya gibi biyolojik yüzeylerde bulunur. Normalde TF endotelial hasar olduğu zaman kan akımına salınabilir (40).

Faktör VII, X ve IX Aktivasyonu: Aktive Faktör VII (FVIIa) oluşabilmesi için TF gerekli bir kofaktördür (41). TF-FVIIa kompleksi faktör X ve faktör IX'u aktive eder (35). Faktör IXa aynı zamanda kofaktörü olan Faktör VIIIa ile birlikte faktör X'u aktive eder.

Koagulasyon kaskadının devamı: Faktör X aktive olduktan sonra koagulasyon kaskadı şu şekilde devam eder: 1- Trombosit aktivasyonu sonucunda trombositlerin alfa granüllerinden salınan Faktör V trombin tarafından faktör Va'ya dönüştürülür ve faktör Xa'yı bağlar (42). Protrombinaz kompleksin etkinliğinde trombosit faktör V'i, dolaşımında bulunan faktör V'e göre daha önemlidir (43). Faktör Xa bağımlı faktör Va trombosit yüzeyindeki protrombinaz kompleksi oluşturur ve bir molekül protrombini (faktör II) bir molekül aktive forma yani trombine (faktör IIa) dönüştürür (44). 2- Trombin fibrinojeni fibrine dönüştürür ve polimerizasyon oluşur (45). 3- Aktive faktör XIII (faktör XIIIa) üst üste binen ve çapraz bağlanan fibrin köprülerini stabilize eder. Faktör XIIIa oluşumu trombin, fibrin ve faktör XIII kompleks oluşturduğu zaman uyarılır (46).

İntrensek Yolak: İntrensek ya da temas ile aktive olan yolak bir takım plazma proteinlerinin - faktör XII (Hageman faktör), prekallikrein (Fletcher faktör) ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) – uyarımı ile başlar. HMWK ile birlikte aktive faktör XII, faktör XI'i aktive eder ve faktör XI de faktör IX'u aktive eder. Faktör IXa, faktör VIIIa ile kompleks oluşturduğu zaman intrinsik tenaz özelliği kazanır ve faktör Xa oluşumundan sorumludur. Faktör VIII hem faktör Xa hem de trombin tarafınca aktive edilir (47). Bu sebeple faktör Xa ve trombin tarafınca oluşturulan faktör VIII aktivasyonunda progressif bir artış oluşur. Trombin aynı zamanda faktör XI aktivasyonu ile faktör IXa oluşumunu artırır (48).

2.1.2.3. Koagulasyonu Sınırlandıran Kontrol Mekanizmaları:

Aktive trombositler ile koagulasyon kaskadı arasındaki etkileşim sonucu hasarlanma bölgesinde hızlı ve sınırlı bir yanıt oluşturulur. Bu hızlı yanıt kontrol edilmezse tromboz, vasküler inflamasyon ve doku hasarına neden olur. Sonuç olarak koagulasyon sistemi, dolaşımda bulunan prokoagulan maddelerin dilüsyonu, aktive faktörlerin retiküloendotelyal sistem (özellikle karaciğer) tarafınca dolaşımdan uzaklaştırılması ve doğal antitrombotik mekanizmalar tarafınca aktive olmuş prokoagulan maddelerin ve trombositlerin kontrol edilmesi sayesinde sınırlandırılır (11).

Koagulasyon dolaşımda bulunan iki inhibitör enzim olan antitrombin (antitrombin III) ve doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) ve pıhtılaşma ile uyarılan inhibitör bir yolak olan protein C yolağı tarafınca sınırlandırılır. Aynı zamanda prostasiklin, tromboksan ve NO vasküler cevap ve trombosit aktivitesini düzenlerler.

Antitrombin, heparin ve heparan: Antitrombin (AT) dolaşımda bulunan plazma proteaz inhibitörüdür. Koagulasyon kaskadındaki birçok enzimi, özellikle trombin, faktör Xa, IXa, XIIa ve XIa'yı irreversibl kompleksler oluşturarak inhibe eder (49). Endojen ya da ekzojen kaynaklı heparin, AT üzerindeki bağlanma bölgesine bağlanır ve konformasyonel değişikliğe neden olarak etkisini 1000 ile 4000 kat arasında artırır (49,50). Heparin yapısında AT'e bağlanmasını sağlayan spesifik bir pentasakkarit bulunur. Endotel yüzeyinde bulunan bir glikozaminoglikan

olan heparan sülfatta benzer pentasakkariti içerir ve AT'in fizyolojik aktivitesine aracılık eder (51).

Aktive Protein C ve Protein S: Pıhtı oluşumu esnasında trombin endotel hücre yüzeyinde bulunan bir integral membran proteini olan trombomodulin (TM) ile birleşir (52). Trombin-TM etkileşimi sonucunda trombinde yapısal değişiklik meydana gelir ve trombin aktive protein C için spesifik bir substrat haline gelir. Sonuç olarak trombosit aktivasyonu ve fibrinojenden fibrin oluşumu azalır (53). Aktive protein C (APC) , protein S ile birlikte proteolitik olarak faktör Va ve VIIIa'yı inaktive eder ve sonuç olarak protrombinaz ve intrinsek tenaz inaktive olur. Faktör V Leiden mutasyonu, faktör V'teki 506. pozisyonundaki arjinin yerine glutamin gelmesi sonucunda oluşur ve APC faktör V'i parçalayamaz ve hiperkoagulabilite ortaya çıkar (54).

Doku Faktörü Yolu İnhibitörü (TFPI): TFPI, plazmada AT'e göre çok daha düşük konsantrasyonlarda bulunur (55). TFPI faktör X aktivasyonunu iki yolla engeller, birincisi faktör Xa ile kompleks oluşturarak direkt inhibisyon, ikincisi ise bu kompleksin TF/FVIIa kompleksini inhibe etmesi sonucunda olur ve ekstrinsek yolağında uyarıcı mekanizması engellenmiş olur (56-58). TFPI primer olarak mikrovasküler endotelden sentezlenir. %20 kadarı plazma lipoproteinleri ile etkileşim halinde plazmada bulunur ve geri kalan büyük kısmı endotel yüzeyi ile ilişki halindedir ve hücre yüzeyindeki glikozaminoglikanlara bağlıdır. İntravenöz heparin uygulamasından sonra TFPI'ün plazma konsantrasyonunda artış olur ve heparinin ve düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) antitrombotik etkinliğine katkıda bulunur (59).

Prostasiklin ve Tromboksan: İntakt endotel hücrelerinde bulunan fosfolipidlerden fosfolipaz A2 aracılığı ile araşidonik asit oluşur. Siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimi trombositlerden tromboksan A2 (TxA2) sentezinden, Siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimi ise endotelden prostasiklin (PGI2) sentezinden sorumludur (60,61). TxA2, trombosit agregasyonunu ve vazokonstriksiyonu potent bir şekilde artırırken, PGI2, adenilat siklaz üzerinden trombosit agregasyonunu inhibe eder ve TxA2 aracılı vazokonstriksiyonu antagonize eder (62). Bu sebeple düşük dozlarda aspirin COX-1'i irreversibl bir şekilde inhibe eder ve trombositler

yeni COX-1 sentezleyemez ve inhibisyon trombositin ömrü kadar etkili olur. Aynı zamanda endotel hücreleri yeni COX-1 ve COX-2 enzimi sentezleyebilirken yüksek doz aspirin PGI2 sentezini de inhibe eder (63,64).

Nitrik Oksit (NO): NO endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile sentezlenir ve guanilat siklaz ve cGMP aracılığı ile vazodilatasyona neden olur ve trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe eder (65).

2.1.3. K Vitamini Metabolizması

Hemostazda önemli rolü olan K vitamini, yağda eriyen bir vitamindir. Asıl adı naftakinondur. Doğada K1 ve K2 olarak iki şekilde bulunur. K1 vitamini bitkilerde, K2 vitamini ise menakinon olarak isimlendirilen ve barsaklardaki bakteriler tarafınca üretilen türüdür. Sentetik olarak üretilen formu ise menadion olarak isimlendirilen K3 formudur ve doğal olanlardan 2 kat daha güçlü etkiye sahiptir (66). Diyetle alınan K vitamini bağırsaklardan emilir ve karaciğerde depolanır. Ayrıca eser miktardaki K vitamini de bağırsaklar ve kolonun mikroflorasında bulunan bakteriler tarafınca da sentezlenir. Karaciğere ulaşan K vitamini karaciğer mikrozomal enzim sisteminin membran redüktazları tarafınca epoksit formuna dönüştürülür. Epoksit formu K vitamininin aktif formudur. Protrombin Kompleks proteinleri olan (Trombin, faktör VII, IX, X ve Protein C ve Protein S)'nin glutamik asit rezidülerinin karboksilasyonunda kofaktör olarak görev alır. K vitamini epoksidaz tarafınca inaktif forma dönüştürülür. K vitamini eksikliğinde protrombin grubu proteinler dolaşımda fosfolipid yüzeyler ile reaksiyona giremeyen inaktif şekilleriyle bulunurlar. K vitamini eksikliğinde ilk olarak yarı ömrü en kısa olan faktör VII ve protein C'nin düzeyi düşer. K vitamini eksikliğinin başlıca nedenleri; alım yetersizliği, intestinal malabsorbsiyon durumları (tıkanma ikteri, safra fistülü, cerrahi, çölyak hastalığı, reyonel enterit, pankreas hastalıkları), geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (özellikle 3. kuşak sefalosporinler), karaciğer parankim hastalıklarıdır. Oral antikoagulanlar (kumarinler), K vitamini etkisini kompetitif olarak inhibe ederek protrombin grubu proteinlerin sentezini bozarlar (67-69).

2.1.4. Hemostaz Bozukluklarının Tanımı ve Sınıflandırılması

Hemostaz mekanizmasını oluşturan sistemlerin kalıtsal, edinsel veya idiyopatik işlev bozuklukları birbirinin karşıtı iki patolojik sonuca yol açar; hemostaz işlevinin yetersizliği hemorajik diyateze (kanamaya eğlim) neden olurken, amacından saparak abartılı bir biçimde çalışması ise tromboz ile sonuçlanır (67,68).

Hemorajik diyatezler üç ana başlık altında toplanabilir (69); 1- Vasküler bozukluklara bağlı purpuralar (örneğin herediter hemorajik telenjektazi, Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu, allerjik purpura, Skorbüt, Cushing sendromu ve glukokortikoid tedavi, ilaçlara ve enfeksiyonlara bağlı vasküler purpura) 2- Trombosit hastalıkları (örneğin trombositopeniler; idiyopatik trombositopenik purpura, sekonder otoimmün trombositopeni, posttransfüzyon purpurası, trombositoz ve trombosit fonksiyon bozuklukları) 3- Pıhtılaşma bozuklukları (örneğin hemofililer, von Willebrand hastalığı gibi konjenital nedenler, K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı, dissemine intravasküler koagülasyon).

Tromboz; kan elemanlarının vasküler, sellüler ve humoral faktörlerin etkileşimi sonucu meydana getirdiği anormal oluşum (trombüs) sürecini ifade eder. Kinetik bir süreç oluşu özelliğiyle, hemostaz mekanizmasının statik bir fazı olan koagülasyondan ayrı bir kavramdır. Hiperkoagülabilite veya trombofili, kan komponentlerine ilişkin kuramsal bir kavram olup, kanın pıhtılaşmaya eğliminin artışı ya da daha geniş anlamda hemostatik dengenin tromboza kayan değişiklikler göstermesi olarak tanımlanabilir. Hiperkoagülabilite tanımı kapsamında; kanda pıhtılaşma faktörlerinin konsantrasyonlarının artması (Faktör VII ve IX) ya da aktive faktörlerin bulunması (aktive faktör IX), pıhtılaşma inhibitörlerinin eksikliği (antitrombin III, protein C, protein S), fibrinolitik aktivitede azalma, trombositoz ve trombosit reaktivitesinde artış sayılabilir (68,69).

2.1.5. Venöz Tromboz

Venöz Tromboemboli (VTE), Derin Ven Trombozu (DVT) ve Pulmoner Emboliyi (PE) kapsayan bir terimdir. Kesin insidansı bilinmemekle birlikte Amerika

Birleşik Devletleri'ndeki insidansı yıllık 250.000 - 900.000 yeni vaka olarak hesaplanmaktadır (1). Venöz trombozun en önemli komplikasyonu olan pulmoner emboli hastanede yatan hastalarda en sık görülen ve önlenebilen ölüm nedenidir. Pulmoner embolilerin %90'ından fazlasının kaynağı alt ekstremitelerin proksimal derin venleridir. Bu nedenle derin ven trombozu ve pulmoner emboli birlikte VTE olarak tanımlanır ve sırasıyla %3,8 ve %39,8 mortaliteye sahiptirler (70). Venöz tromboz nedenleri iki gruba ayrılır: Kalıtsal ve Edinsel nedenler (Tablo 2) (71,72).

Tablo 2. Venöz tromboz için risk faktörleri

Kalıtsal Nedenler
Faktör V Leiden mutasyonu
Protrombin gen mutasyonu
Protein S eksikliği
Protein C eksikliği
Antitrombin (AT) eksikliği
Diğer Nedenler
Disfibrinojenemi

Edinsel Nedenler
Maligniteler
Santral venöz kateter varlığı
Cerrahi (özellikle ortopedik girişimler)
Travma
Gebelik
Oral kontraseptifler
Hormon replasman tedavisi
Tamoksifen, Talidomid, Lenalidomid
İmmobilizasyon
Konjestif kalp yetmezliği
Antifosfolipid antikör sendromu
Miyeloproliferatif hastalıklar
Polisitemia vera
Esansiyel trombositoz
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
İnflamatuar barsak hastalıkları
Nefrotik sendrom

2.1.5.1. Virchow Triadı

VTE patogenezi 1856 yılında Virchow tarafınca tanımlanmış olan ve Virchow triadı olarak isimlendirilen teori ile açıklanır. Bu triad kan akımında

değişiklikler (staz), vasküler endotel hasarı ve kan bileşenlerindeki değişikliklerden (kalıtsal ya da edinsel hiperkoagulabilite durumları) oluşur (73,74).

Toplum bazlı yapılan bir çalışmada VTE prevalansı, değerlendirilen altı risk faktöründen (48 saatten uzun süreli immobilizasyon; son üç ayda hastaneye kabul edilme, cerrahi girişim, malignite ve geçirilmiş enfeksiyon ve hastanede yatıyor olmak) üç ve daha fazlasına sahip olan hastalarda %56 oranında tespit edilmiştir. Bu durum VTE geçiren hastaların çoğunda staz, endotel hasarı ve hiperkoagulabiliteden oluşan Virchow triadının çoğunun ya da tamamının bulunmakta olduğunu göstermektedir (75).

2.1.5.2. Kalıtsal Trombofililer

Daha çok genç hastalarda (50 yaşından önce) ve tekrarlayan nitelikte venöz tromboembolizme neden olan kalıtsal hastalıklar grubudur. Kalıtsal (primer) trombofililer içinde en sık faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu görülmektedir ve vakaların %50-60'ında birlikte görülürler. Geri kalan vakaların büyük kısmını protein S, protein C ve antirombin III proteinlerindeki defektler oluşturur ve daha az sıklıkta da disfibrinojenemiler neden olmaktadır (76-79). Kalıtsal trombofililerde DVT gelişme riski Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Kalıtsal trombofililerde ilk venöz tromboz atağının gelişme riski ve insidansı

Durum/risk faktörü	Rölatif risk	Yıllık insidans
Normal	1	0.008
Hiperhomosisteinemi (MTHFR 677T mutasyonu)	2.5	0.02
Protrombin gen mutasyonu	1	-
Oral kontraseptifler (OKS)	2.8	0.02
Faktör V Leiden (heterozigot)	4	0.03
OKS + Heterozigot Faktör V Leiden	7	0.06
Faktör V Leiden (homozigot)	35	0.29
	80	0.5-1

2.1.5.3. Pıhtılaşma faktörlerinde ve kemokinlerde yükseklik:

Faktör VIII, IX, XI, trombin ile aktive olan fibrinoliz inhibitörü (TAFI) ve interlökin 8 gibi bazı pıhtılaşma faktörlerinin ve kemokinlerin düzeylerindeki artış trombotik risk artışı ile ilişkilidir. Bu faktörlerin düzeylerindeki artış henüz genetik bir temele oturtulamamıştır. Bugüne kadar sadece 23 yaşındaki bir bayan hastada, X-linked mutasyon sonucunda Faktör IX Padua olarak isimlendirilen ve rekombinan faktör IX'a göre 5-10 kat aktivitesi daha yüksek olan genetik bir bozukluk tespit edilebilmiştir (80).

2.1.5.4. Edinsel Trombofililer

Edinsel trombofili nedenleri, geçirilmiş tromboz öyküsü, santral venöz kateter (81,82), travma, immobilizasyon, maligniteler, gebelik, OKS kullanımı veya heparinin indüklediği trombositopeni, miyeloproliferatif hastalıklar ve antifosfolipid sendromu (AFS) gibi durumları kapsamaktadır (Tablo 2). Yapılan çalışmalar göstermektedir ki VTE geçiren hastaların büyük çoğunluğu birden fazla edinsel risk faktörüne sahiptir (83). Maligniteler prokoagulan aktiviteye sahip maddelerin (TF ve kanser prokoagulanı) salınmasına neden olarak hiperkoagulabiliteye neden olurlar. Klinik venöz tromboembolizm malignitesi olan hastalarda (ör, pankreas kanseri) yaklaşık %5 oranında görülür ve özellikle yaşlı hastalarda ve tanı sırasında ilerlemiş hastalığı olan hastalarda majör kanama ve ölüm ile sonuçlanmaktadır (84). VTE tespit edilen hastalarda tanı anında en sık bulunan beş malignite Tablo 4'te verilmiştir (85).

Tablo 4. VTE geçiren hastalarda tespit edilen maligniteler

Malignite	%
Akciğer Kanseri	17
Pankreas Kanseri	10
Kolorektal Kanseler	8
Böbrek Kanseri	8
Prostat Kanseri	7

Özellikle ortopedik, major vasküler, nöroşirurjik girişimler ve kanser cerrahisi geçiren hastalarda trombotik riskte ciddi artış olur (86). Major travma, intravenöz ilaç kullanımı, ilaçlar (OKS, hormon replasman tedavisi, tamoksifen, bevacizumab), kalp yetmezliği, miyeloproliferatif hastalıklar, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, AFS, kronik böbrek hastalığı, nefrotik sendrom, renal transplantasyon, kronik karaciğer hastalığı, hiperviskozite, hiperhomosisteinemi, obezite, sigara, yaş, heparinin indüklediği trombositopeni, inflamatuvar barsak hastalıkları VTE ile ilişkili bulunmuş diğer edinsel nedenlerdir (87-88).

2.1.6. Tromboz Komplikasyonları ve İlişkili Klinik Tablolar

Tromboz komplikasyonları, lokal ve uzak komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılır. Lokal komplikasyonlar, trombozun yeri ve damarda meydana gelen tıkanıklığın derecesine göre değişik klinik tablolara neden olurken, uzak komplikasyonlar embolizasyon sonucu ortaya çıkar (68,89).

Arteriyel tromboz, doku nekrozuna kadar giden iskemik hasar ve organ disfonksiyonuna yol açar. Kopan trombosit agregatları küçük damarlarda kalıcı tıkanıklıklara yol açar. Arteriyel trombozun yol açtığı başlıca klinik tablolara miyokard iskemisi ve enfarktüsü, kararsız anjina, oklüzif serebrovasküler hastalık, geçici iskemik ataklar, periferik arteriyel hastalık, klaudikasyon, amarozis fugaks ve greft rejeksiyonu örnek olarak verilebilir (67,68).

Venöz trombozda tıkanan venin distalinde ödem olur. Nadiren doku enfarktüsü gelişir (mezenterik ven trombozunda olduğu gibi). Yüzeysel venlerde non-bakteriyel enflamasyon belirtileri ile seyreden eritem, ağrı ve şişlikle karakterize yüzeysel tromboflebit en sık gözlenen lokal komplikasyondur (67,68). Yüzeysel venöz tromboz, derin ven trombozuna ilerlemedikçe, göreceli olarak benign bir hastalıktır ancak vakaların % 30'unda yüzeysel tromboflebite derin ven trombozu eşlik edebilmektedir. Bazen bacak venlerinde yaygın tromboz gelişimi, venöz gangrene

(phlegmasia cerulea dolens) neden olabilir (89). Ekstremitelerin derin ven trombozunun major klinik sonuçları; venöz yetmezlik sonucunda ortaya çıkan; staz dermatiti, ülserasyon, şişlik ve venöz klaudikasyonu içeren ve post-trombotik sendromlar, pulmoner emboli, inme ile sonuçlanabilen paradoksal embolizmdir (90). Pulmoner tromboembolizmin fizyopatolojik sonucu, embolusun çapına, tıkanan pulmoner arter çapına ve hastanın kardiyopulmoner durumuna bağlıdır. Pulmoner arter tıkanıklığı; blokaj nedeniyle pulmoner arter basıncının artması, nörojenik mekanizmalar ile salınan mediyatörler (TxA2, serotonin) aracılığıyla vazospazm ve pulmoner parankimde iskemi ile sonuçlanabilir (91).

2.1.6.1 Derin ven Trombozu

Derin ven trombozuna en sık alt ekstremitede, baldır bölgesinin soalel venlerinde rastlanır (68). Baldır bölgesinin derin ven trombozu ile proksimal derin ven trombozu farklı prognostik özellikler gösterir. Baldır venöz sisteminde gelişen izole trombüsler küçüktür ve %80 spontan fibrinolizise uğrar. Akciğer embolizmi nadirdir (89). Baldır derin ven trombozları %15-25 oranında proksimal DVT ye dönüşür veya onu provoke eder. Hastaların çoğunda tanıdan sonraki ilk iki haftada proksimal DVT ye dönüşüm gözlenir (90). Proksimal DVT; popliteal, femoral, iliak ve pelvik venleri içerir. Proksimal DVT nin yetersiz tedavisi, %20-50 oranında semptomatik ve fatal pulmoner emboli ile kuvvetle ilişkilidir. Tedavi edilmeyen hastalarda, pulmoner emboliden ölümler en sık ilk iki gün içerisinde görülmektedir. Tedavi edilen pulmoner embolili hastalarda tüm mortalite oranları, ilk iki haftada %11, üçüncü ayda %17'ye kadar çıkmaktadır (90). Ayrıca proksimal DVT, rekürren VTE için anahtar prognostik faktördür (89). Bu nedenle derin ven trombozu için risk faktörlerinin bilinmesi, primer koruma için uygun profilaktik rejimin seçimi, erken tanı ve rekürrenslerin önlenmesine yönelik geniş çalışmalar halen sürmektedir (70,92,93).

2.1.6.2 Pulmoner Embolizm

Venöz sistem ve sağ kalp boşluklarından köken alan trombüslerin akciğere embolizasyonu önemli bir klinik problemdir. Pulmoner emboli (PE), hastanedeki ölümlerin en sık önlenebilir nedenlerindedir (90). Postmortem kayıtlar %1-64 arasında farklılıklar göstermekle birlikte, tıbbi nedenlerle yatan hastaların %0,3'ünde, cerrahi yapılan hastaların %1'inde, kalça kırığı olanların %5-8'inde fatal PE saptanmıştır. Non-fatal PE insidansı kesin olarak bilinmemektedir (91). Pulmoner embolilerin % 95'ten fazlası alt ekstremitelerde derin venlerinde kaynaklanır. Bunların çoğu (%60-80) klinik olarak sessiz seyrederek, çünkü embolik kitle küçüktür ve fibrinolitik sistem ile hızlı bir şekilde ortadan kaldırılır. Total pulmoner damar ağının %60'undan fazlasının büyük ve aynı anda çok sayıda küçük emboluslar ile tıkanması, vakaların %5'inde ani ölüm, akut sağ kalp yetmezliği veya kardiyovasküler kollapsa neden olur. End-arter gibi davranan küçük ve orta boy damarların tıkanması, dolaşımında da bazı yetersizlikler varsa, %10-15 oranında pulmoner enfarktüse neden olabilir. Bir diğer grup hastada (%3) tekrarlayan multiple emboliler nedeniyle pulmoner hipertansiyon, kronik sağ kalp yüklenmesi ve pulmoner vasküler skleroz gelişebilmektedir. Bir kez pulmoner emboli geçiren hastaların %30'unda ikinci bir emboli riski vardır (70,92-94).

2.1.7. Trombotik Hastalıklarda Tedavi Hedefleri

Tromboembolik vasküler hastalıkların tedavi yönetimindeki hedefler; [1] risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve risk altındaki hastalar için uygun profilaktik tedavi protokolünün seçimi (primer koruma), [2] akut süreçte damar açıklığının sağlanması, trombüs yayılımının ve embolizasyonun önlenmesi, [3] erken ve geç rekürrenslerin, post-trombotik sendromların önlenmesi için kullanılacak ajanların ve tedavi süresinin belirlenmesi (sekonder koruma) olarak sıralanabilir. İleri yaş (40 yaş üstü), geçirilmiş VTE öyküsü, immobilizasyon, cerrahi girişim, kanser, konjestif kalp yetmezliği, gebelik ve postpartum dönem, paralizi, variköz venler, obezite, kalıtsal protrombotik

hastalıklar VTE için iyi bilinen risk faktörleridir. Farmakolojik ve nonfarmakolojik uygun profilaksinin temeli, tromboz için risk faktörlerinin farkına varılmasıdır (89,90,92-94).

VTE’de ölüm ve morbiditenin önlenmesinde profilaktik ajanların kullanımı (primer koruma), hastalığın tedavisinden daha etkilidir. Medikal hastalığı olanlarda (özellikle ciddi kardiyopulmoner hastalığı olan immobil hastalarda) profilaksi verilmediği takdirde başvurudan itibaren 14 gündeki DVT riski %14.9 olarak tespit edilmiştir (94). VTE artık sadece hastanede yatan hastalarda değil, ayaktan takip edilen hastalarda da ciddi bir sorundur. Medikal ve cerrahi alanlardaki gelişmeler, hastanedeki yatış süresini önceki yıllara göre kısaltmıştır. Bunun sonucu olarak yüksek riskli hastalar, risk periyodunun bitiminden önce taburcu olmakta ve mevcut subklinik venöz tromboz sonradan semptomatik derin ven trombozu veya pulmoner emboliye dönebilmektedir. Ayaktan hastaların primer korunmalarında efektif profilaktik ajanlar günümüzde ulaşılabilir durumdadır. Yüksek riskli hastalarda, farmakolojik trombofilaksinin yanı sıra erken mobilizasyon, varis çorabı, aralıklı pnömotik kompresyon gibi primer koruma yöntemleri kullanılmaktadır (89,92,93).

2.1.8. Antirombotik Tedavi

Tüm tromboembolik vasküler hastalıkların farmakolojik tedavisindeki ortak özellik antitrombotik ajanların kullanımınıdır. Antitrombotik ajanlar; trombotik olayların önlenmesinde, trombotik olaylara bağlı komplikasyonların azaltılması ve önlenmesinde kullanıldıkları gibi, vasküler açıklığın sağlanması suretiyle doku, uzuv ve organ fonksiyonlarının olduğu kadar hayat kaybının önlenmesinde de kullanılmaktadırlar. Antitrombotik ajanlar; antiplatelet ilaçlar, antikoagulanlar ve fibrinolitik ajanları içerir (Tablo 5). Değişik vasküler yataklardaki trombozun altında yatan temel patoloji, seçilecek ajana belirler: arteriyel hastalıkların tedavisinde trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu inhibe eden antiplatelet ajanlar ile akut

fibrinolizi sağlayan ajanlar başrol oynarken, venöz hastalıklarda trombin ve fibrin oluşununun inhibisyonu primer hedefdir (95).

Tablo 5. Antitrombotik tedavide kullanılan ajanlar

Antitrombosit ajanlar	Fibrinolitik ajanlar	Antikoagulan ajanlar
Asetil salisilik asit	Streptokinaz*	Heparin* (UFH)
Klopidogrel	Alteplaz (tPA)*	Deltaparin* (DMAH)
Tiklopidin	Tenekteplaz*	Enoksaparin* (DMAH)
Dipiridamol	Reteplaz*	Tinzaparin* (DMAH)
Sulfinpirazon		Lepirudin*
Absiksimab*		Bivaluridin*
Tirofiban*		Fondaparinuks*
Eptifibatide*		Ximeligatran
		Dabigatran
		Varfarin

* Sadece intravenöz ve/veya subkutan kullanılabilir
UFH: Unfraksiyone heparin
DMAH: Düşük molekül ağrlıklı heparin
tPA: Doku plazminojen aktivatörü

2.1.8.1. Antitrombosit ajanlar

Başlıca arteriyel trombotik sendromlarda primer ve sekonder korumada kullanılmaktadır. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, non-iskemik kalp hastalıkları, atrital fibrilasyon, kalp kapak hastalıkları, geçici iskemik ataklar, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalıkları bunlara örnek olarak verilebilir. İlgili arterin beslediği end-organın iskemi ve enfarktüsünün önlenmesi ve arteriyel sisteme embolizasyonun önlenmesi, antiplatelet tedavinin esas hedefleridir (92,93,95). Asetil salisilik asit (aspirin) siklooksijenazı irreversibl bir şekilde asetilleyerek inhibe ederek trombosit agregasyonunu önler, ayrıca trombosit-nötrofil etkileşimi ve enflamasyon üzerine etkilidir (95). Aspirin primer ve sekonder korumada yaygın olarak kullanılır. On yıllık kardiyovasküler riski %10 üzerindeki her hastaya (orta-yüksek riskli) primer koruma amaçlı aspirin önerilmektedir (96). Miyokard enfarktüsü, inme, anjina, koroner bypass operasyonu sonrası profilaktik etkinliği; 135.000 hastayı içeren 287 çalışmanın meta-analizinde (97) gösterilmiştir.

Tiklopidin ve klopidogrel, tiyepiridin türevleri olup ADP'nin trombositteki reseptörüne bağlanmasını irreversibl olarak inhibe ederek glikoprotein IIB/IIIA reseptörünün aktivasyonunu engeller. Oral kullanılan bu ajanların aspirinle kombinasyonu antiagregan etkinliği artırır. Absiksimab, eptifibatide ve tirofiban, trombositlerdeki glikoprotein IIB/IIIA reseptörlerinin antagonistleri olup, kardiyak girişim öncesi, yalnız intravenöz ve diğer antiagregan ve antikoagulanlarla kombine olarak kullanılan ajanlardır (95).

2.1.8.2. Fibrinolitik ajanlar

Etki mekanizmaları, plazmin aktivasyonu ile fibrin oluşumunun inhibisyonu ve lizisine dayanan bu ajanlar miyokard enfarktüsü ve periferik arter trombozu gibi akut arteriyel tromboz ve oklüzyonla seyreden klinik sendromlarda yararlıdır. Tedavi hedefleri; oluşan trombusun erken dönemde eritilmesi, erken re-perfüzyonun sağlanması ve re-enfarktın önlenmesidir. Streptokinaz dışındaki ajanlar (alteplase, reteplase, tenecteplase) fibrin selektiftir. Fibrine bağlandıktan sonra enzimatik aktiviteleriyle plazminojeni plazmine çevirirler. Streptokinaz ise indirekt olarak plazminojene bağlanarak aktivite kazanır. Yalnız intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan, yarı ömrü kısa olan bu ajanların akut tedavi sürecinde yeri vardır ve diğer antiplatelet ve antikoagulan ajanlarla birlikte kullanılmaktadır (67,95).

2.1.8.3. Antikoagulan ajanlar

Bu ajanların primer hedefi fibrin oluşumunu önlemektir. Oluşmuş trombus üzerine direkt etkileri yoktur ve iskemik doku hasarını geri çevirmezler. Gelişmiş trombusun büyümesini ve yeni trombusların oluşumunu önlemek amacıyla kullanılırlar. VTE tedavisinde ve profilaksisinde etkinlikleri kanıtlanmıştır. Özellikle kardiyak kaynaklı sistemik arteriyel embolizasyonu önlemek amacıyla da kullanılırlar, ancak arteriyel trombozun önlenmesinde etkinlikleri tartışmalıdır (68,95). Antikoagulanlar, etki mekanizmasına göre üç gruba ayrılabilir; [1] Heparin

ve düşük molekül ağırlıklı heparinler, [2] K vitamini antagonistleri, [3] direkt trombin inhibitörleri.

Heparin (UFH): Moleküler ağırlığı 5.000-30.000 dalton (ortalama 12.000) olan, glikozaminoglikan yapıda heterojen bir mukopolisakkarittir. Antikoagulan etki göstermesi için önce heparin kofaktörü olan proteinlere bağlanması gerekir. En önemli kofaktörü olan antitrombin-III'ün görevi faktör-Xa ve trombin başta olmak üzere diğer serin proteazları (F-XII, XI, IX) nötralize etmektir. Heparin başlıca antitrombin-III etkisini potansiyelizer eder. Ayrıca, vWF'e bağlanarak indirekt antitrombosit etkinliği de vardır (68,95). Son yıllarda, heparin kofaktör II (minör antitrombin) adı verilen bir diğer molekülün yüksek konsantrasyonlarda heparin ile bağlanarak trombini inhibe ettiği gösterilmiştir (68). Heparinin deneysel olarak aterom plak gelişimini önlediği, anjiogenezi uyardığı da gösterilmiştir (95). Heparin yalnızca parenteral yoldan etkilidir. Damar içi enjeksiyonu takiben yarı ömrü 1,5 saat kadar sürmektedir. Akut koroner sendromlar, miyokard enfarktüsü, perkütan koroner girişim öncesi, akut pulmoner emboli gibi akut antikoagülasyon gerektiren klinik durumlarda, sürekli damar içi infüzyon şeklinde, parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) bazal değerinin 1,5-2,0 katı olacak şekilde, monitörizasyonla verilir. UFH, hepatic ve renal heparinazlar tarafından parçalanır. Düşük doz subkutan heparinin, F-Xa'yı nötralize ederek trombin oluşumunu engellediği bilinmektedir. Bu uygulama, postoperatif DVT'nin önlenmesi amacıyla majör toraks ve batin operasyonlarında, ortopedik ve jinekolojik cerrahide, ayrıca gebelik, kanser, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği gibi venöz tromboz riskinin yüksek olduğu durumlarda endikedir. Bu profilaktik yöntemle postoperatif DVT ve PTE insidansında anlamlı azalma sağlanmaktadır (70,92,93).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH): Standart UFH'nin enzimatik depolimerizasyonu ile elde edilen ve molekül ağırlığı 4.000-6.500 dalton olan bu preparatlar, faktör-Xa'yı inhibe ederek etki gösterirler. Trombini heparinden daha zayıf olarak inhibe ederler. Biyoyararlanımları standart heparinden daha iyidir ve yarı ömürleri daha uzundur. Subkutan uygulamayla yeterli antikoagülasyon sağlamaları, aPTT monitörizasyonu gerektirmemeleri ve daha az immünojen olmaları açısından heparine üstündürler fakat daha pahalı ajanlardır ve etkinlik

açısından standart heparine üstünlükleri halen tartışmalıdır (67,95). Petersen ve arkadaşlarının (98), 21.946 hastayı kapsayan sistemik derlemesinde enoksaparinin akut koroner sendromda heparinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Synergy çalışmasında (99) ise girişimsel işlemlerin öncesinde daha güvenli oldukları gösterilmiştir. DMAH, heparin ile aynı endikasyonlarda, tek başlarına veya diğer antitrombotik ajanlarla kombine olarak kullanılırlar (95).

Direkt trombin inhibitörleri: Rekombinan hirudin, argatroban ve bivalirudin direk trombin inhibitörlerine örnektir. Heparin-AT kompleksinden bağımsız olarak pıhtıya bağlı trombinin inhibe ederler (100). Hirudin trombinin aktif bölgesine doğrudan bağlanarak inhibe eder ve trombine bağlanma afinitesi oldukça yüksektir. Hirudinin antikoagulan aktivitesi aPTT ölçümü ile takip edilir. Dezavantajı pahalı olması ve spesifik antidotunun bulunmamasıdır (101,102). Lepirudin, heparin induced trombistopeni (HIT) tedavisinde kullanılan hirudinin rekombinan formudur (103). Lepirudin kullanan hastaların %40-70'inde tedavinin beşinci gününden sonra anti-hirudin antikoru gelişmektedir (104,105). Bivalirudin ise sıklıkla invaziv kardiyolojide antikoagülasyon amaçlı, özellikle de perkütan koroner girişimlerde kullanılmaktadır, ortalama yarı ömrü kısa olup yaklaşık 25 dakikadır (106). Dabigatran eteksilat oral olarak aktif olan bir direkt trombin inhibitörüdür. Bazı klinik çalışmalarda venöz ve arteriyel tromboembolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmıştır (107,108). Ön ilaç olan dabigatranın aktif bölgesi trombine yüksek afinite ve spesifite ile bağlanmaktadır (109). Fondaparinux, antitrombinden bağımsız olarak faktör-Xa'yı indirekt olarak inhibe eder (95).

Vitamin K Antagonistleri (VKA): Kumarin veya indanediyaon türevi olan bu ajanların dünya genelinde en yaygın kullanılan formu varfarindir. Faktör-II, VII, IX, X, protein-C ve protein-S'nin biyoaktivitesi için gerekli olan gama karboksilasyon reaksiyonları, kofaktör olarak K vitaminine bağımlıdır. Vitamin K antagonistleri, vitamin epoksit formu ile redükte formu arasındaki döngüyü gerçekleştiren enzimleri bloke ederek gama karboksilasyonu engellemek suretiyle fonksiyon gösterirler. Venöz tromboembolizmin primer ve sekonder önlenmesinde; prostetik kalp kapağı veya atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sistemik embolizmin

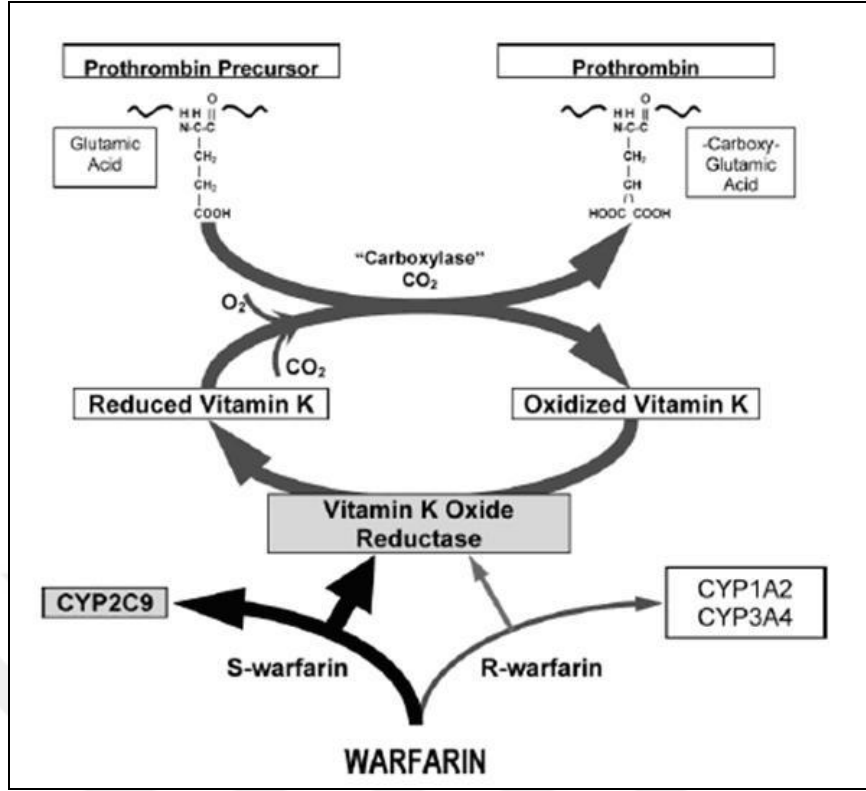
önlenmesinde; yüksek riskli erkeklerde akut miyokard enfarktüsünün önlenmesinde; ayrıca inme, rekürren enfarktüs ve akut miyokard enfarktüsünde ölümün önlenmesindeki etkinlikleri iyi tasarlanmış klinik çalışmalarla gösterilmiştir (110,111).

2.2. ORAL ANTİKOAGULAN TEDAVİ

Kumarinler veya Vitamin K Antagonistleri; oral antikoagulan tedavide 60 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. VKA venöz tromboembolizmin primer ve sekonder profilaksisinde, prostetik kalp kapağı ve atrial fibrilasyonu olan hastalardaki sistemik embolizmin önlenmesinde, miyokard enfarktüsü sonrasında sistemik embolizmin önlenmesi ve rekürren miyokard enfarktüsü gelişme riskini azaltmadaki etkinliği iyi planlanmış klinik çalışmalar ile gösterilmiştir. Vitamin K antagonistlerinin; [1] dar bir terapötik pencereye sahip olmaları; [2] hastalarda bulunan genetik ve diğer faktörlere bağlı olarak doz değişkenliği göstermeleri; [3] ilaç ve diyetle alınan gıdalar ile etkileşime girmeleri; [4] laboratuvar kontrolünün standardizasyonunun güç olması; [5] terapötik düzeyde antikoagülasyonun sağlanabilmesi için varfarinin farmakokinetik ve farmakodinamiğinin iyi anlaşılması ve iyi bir hasta iletişimi gerektirmesi nedeniyle klinik kullanımları kısıtlanmaktadır (112).

2.2.1. Vitamin K Antagonistlerinin Farmakolojisi ve Monitörizasyonu

Vitamin K antagonistleri; antikoagulan etkilerini, vitamin K bağımlı proteinlerin N-terminal bölgelerindeki glutamat rezidülerinin (Gla), γ -karboksiklasyonunu düzenleyen K vitamininin, 2,3 epoksit formuna (vitamin K epoksit) siklik dönüşümünü engelleyerek gösterirler (Şekil 2) (112).



Şekil 2. Varfarin metabolizması

Vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörleri olan faktör II, VII, IX, X'un prokoagulan aktivite gösterebilmeleri için γ -karboksilasyona ihtiyaç duyarlar ve VKA ile tedavi; karaciğerde koagulan etkisi azalmış kısmen karboksile ve dekarboksile protein üretimine neden olur. Karboksilasyon için koagulasyon proteinlerinde kalsiyum bağımlı bir konformasyonel değişiklik gerekir ve bu değişiklik koagulasyon proteinlerinin fosfolipid yüzeyler ile etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Aynı zamanda VKA, regülatuar antikoagulan proteinler olan protein C, S ve Z'nin karboksilasyonunu da inhibe ederler ve prokoagulan etki potansiyeline sahiptirler. Fakat antikoagulan etkileri daha belirgindir. Karboksilasyon için vitamin K'nın redükte formu (VKH₂) gereklidir ve bu formun oluşabilmesi için γ -glutamil karboksilaz, moleküler oksijen ve karbondioksit gerekir. Vitamin K epoksit, VKH₂ nin redükte edilmesi için tekrar kullanılır. Oksidasyon-redüksyon reaksiyonu redüktaz eşleşmesini içerir. İlk olarak, vitamin K epoksit redüktaz vitamin K antagonizmine duyarlıdır fakat diğer taraftan vitamin K redüktaz daha az duyarlıdır. Bu sebeple düşük dozlardaki vitamin K (fitonadion) VKA antikoagulan

etkisini ortadan kaldırmaya yeter. Yüksek dozlarda vitamin K ile tedavi edilen hastalar varfarin tedavisine 1 hafta ve daha uzun süre dirençli hale gelirler çünkü vitamin K karaciğerde birikir ve vitamin K antagonizmine duyarlı olmayan redüktaz ortaya çıkar.

VKA ayrıca kemikte sentezlenen Gla proteinlerinin karboksilasyonunu da etkilerler. Bu sebeple gebelikleri esnasında VKA tedavisi alan annelerin çocuklarında fetal kemik anomalileri görülmektedir (112).

2.2.2. Varfarinin Farmakokinetik ve Farmakodinamiği

Varfarin, klinik olarak en çok kullanılan vitamin K antagonistidir. İki adet birbirinin optik izomeri olan, R ve S enantiomerinin rasemik karışımından oluşur. Suda yüksek oranda çözünür, gastrointestinal yoldan hızlıca emilir, yüksek bir biyoyararlanıma sahiptir ve oral alımından yaklaşık 90 dakika sonra maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır. Rasemik varfarin, 36-42 saatlik bir yarı ömüre (R-varfarin, 45 saat, S-varfarin, 29 saat) sahiptir; dolaşımında plazma proteinlerine (özellikle albumine) bağlı olarak bulunur; karaciğerde birikir ve burada farklı iki metabolik yolak aracılığı ile enantiomerlerine dönüştürülür (Şekil 2). Varfarinin S enantiomeri (R enantiomerine göre 2.7-3.8 kat daha potenttir), primer olarak sitokrom P450 sisteminin CYP2C9 enzimi ile metabolize edilir. Daha az potent olan R enantiomeri ise, primer olarak iki adet sitokrom enzimi olan CYP1A2 ve CYP3A4 ile metabolize olur. Varfarinin doz-yanıt ilişkisi genetik ve çevresel faktörler tarafınca düzenlenir ve varfarinin absorpsiyonundan, farmakokinetiğinden ve farmakodinamiğinden etkilenir (112).

Varfarin gibi acenocoumarol ve phenprocoumon da optik izomere sahiptirler fakat farklı stereokimyasal karakteristiklere sahiptirler. R-acenocoumarol 9 saatlik bir yarı ömre sahiptir; primer olarak CYP2C9 ve CYP2C19 ile metabolize edilir ve S-acenocoumarole göre daha potenttir. S-acenocoumarol daha hızlı bir klirens (yarı ömrü 0,5 saat) sahiptir ve primer olarak CYP2C9 ile metabolize olur. Phenprocoumon daha uzun etkili bir ajandır, R ve S-izomerleri vardır ve 5,5 günlük

bir yarı ömre sahiptir. Her iki izomeride CYP2C9 ile metabolize olur ve S-phenprocoumon, R-phenprocoumona göre 1,5-2,5 kat daha potenttir (112).

Süpervarfarin rodentisitler (fare, kemirgen zehiri); Birleşik Devletler’de sık olarak kullanılmaktadır ve sıklıkla brodifacoum içerirler, 24 günlük bir yarı ömre sahiptirler ve yağda yüksek oranlarda çözünen bir tür 4-hidroksicoumarindirler. Kaza sonucunda ya da kasıtlı olarak meydana gelen brodifacoum zehirlenmelerinde esas tedavi, brodifacoumun uzun bir yarı ömre sahip olması nedeniyle tekrarlayan dozlarda ve uzun süreli K vitamini tedavisidir. Aktif kanaması olan hastalar acil olarak protrombin faktör konsantresi gibi faktör konsantreleri ve günlük olarak K vitamini ile birlikte verilen rekombinan faktör VIIa ile tedavi edilmelidirler (112).

2.2.3. Varfarin Tedavisinde Doz-Yanıt İlişisini Etkileyen Faktörler

Varfarin tedavisine cevap olarak, başlangıç dozunu takiben ilk iki veya üç gün içerisinde protrombin zamanında (PTZ) uzama görülür. PTZ, Faktör-II, VII ve X aktivitesine duyarlıdır ve bunların yarı ömürleri doğrultusunda ve varfarin tarafından inhibisyona cevaben uzar. Bu nedenle tedavinin ilk günlerinde PTZ, yarı ömrü yaklaşık 6 saat olan F-VII’nin azalan düzeylerini yansıtır. Sonrasında ise F-X ve II’deki azalma etkilenir. PTZ, varfarin tedavisinin etkinliğinin izlenmesinde en yaygın kullanılan laboratuvar testidir. PTZ ölçümlerinde kullanılan farklı doku tromboplastinleri, ilgili faktöre farklı duyarlılıktadır. Standardizasyonu sağlamak amacıyla Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1983’te insan beyni tromboplastininden elde edilen uluslararası bir referans tromboplastini geliştirilmiş ve PTZ’nin ISI (International Sensitivity Index) ayarı yapılarak INR (International Normalized Ratio) şeklinde tanımlanması önerilmiştir (110,111). ISI ayarı üretici firma tarafından bildirilmek zorundadır. Buna göre INR; hastanın PTZ değerinin, ortalama normal PTZ değerine oranının ISI değerinin üssünden hesaplanır. Normal INR değeri 1 olarak kabul edilir. PTZ, sitratlı plazmaya kalsiyum ve tromboplastin eklenerek ölçülür. Bu bağlamda plazmanın antikoagülasyonu için kullanılan sitrat konsantrasyonu INR’yi etkiler. Çalışma tüpleri %3,2 sitrat içermelidir. Tüpe

gereğinden fazla miktarda kan alındığında, sitrat oranı göreceli olarak artacağından, INR normalden yüksek çıkabilir (110,111,114).

Varfarin farmakokinetiği doz bağımlıdır (111). Hedeflenen INR düzeyini sağlayacak varfarin dozu; hastaya ait özellikler ile ilacın farmakokinetiği ve farmakodinamiğini etkileyen genetik ve çevresel faktörler tarafınca belirlenir (110).

2.2.3.1. Genetik Faktörler

Varfarinin daha potent olan S enantiomerinin oksidatif metabolizmasından sorumlu olan hepatik mikrozomal enzim CYP2C9'u kodlayan genlerde bir takım mutasyonlar tespit edilmiştir ve bu mutasyonlar varfarinin farmakokinetiğini değiştirmektedirler. En sık ve en iyi dökümanite edilmiş alleller 2C9*2 veya 2C9*3 olarak isimlendirilen allellerdir ve vahşi tür olan 2C9*1 den farklı olarak S-warfarini metabolize etme yetenekleri azalmıştır ve sonuç olarak S-varfarinin eliminasyon yarı ömrü uzar. Bu polimorfizmlere sahip olan hastalarda varfarin ihtiyacı azalmaktadır. Bir çok araştırma göstermektedir ki bu mutasyonlar, acenocoumarole bağlı klinik yan etkilerin ortaya çıkmasından da sorumludurlar fakat bu etki phenprocoumonda görülmemektedir (112).

Varfarinin, Vitamin K döngüsündeki inhibitör etkisi vitamin K oksit redüktaz (VKOR) enzimi üzerinden olmaktadır ve bu enzim ilk olarak 1974 yılında tanımlanmıştır. VKOR proteinini kodlayan gen 16. kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. Bu gen proteinin çeşitli izoformlarını kodlamaktadır ve bu izoformlar toplu olarak VKOR kompleks 1 (VKORC1) olarak isimlendirilirler. Belirtilen gen üzerinde meydana gelen mutasyonlar, enzimlerin varfarine olan sensitivitesinde değişikliklere neden olmaktadır ve varfarinin farmakodinamiğini etkilemektedirler. Bu mutasyonlar herediter varfarin rezistansından sorumludurlar. Mutasyonlar etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedirler ve terapötik INR'nin sağlanması için gerekli olan varfarin dozunda farklılıklara neden olmaktadır (112).

2.2.3.2. Çevresel Faktörler ve İlaç Etkileşimleri

İlaçlar, diyet ve çeşitli hastalık durumlarında varfarinin farmakokinetiği etkilenir. Bu nedenle yeni bir ilaç başlandığında, diyet değişikliğinde veya bitkisel tedaviler başlandığında, varfarin kullanan hastaların 4 hafta süreyle INR ölçümü daha sık aralıklarla yapılmalıdır (112).

Yaş: Çok değişkenli analizlerin çoğu, 60 yaş ve üzeri varfarin tedavisi alan hastalarda, terapötik antikoagülasyon dozunun azaldığını ve yan etkilerin arttığını göstermektedir (114). Yaşlanmayla birlikte kas kütlesi, vücut sıvılarının dağılımı, gastrointestinal motilite, hepatik mikrozomal enzim aktivitesi, hepatik kütle, splanknik kan akımı ve renal fonksiyonlarda gözlenen azalmalar, yaşlılarda ilaçların farmakokinetiği ve eliminasyonunu olumsuz yönde etkiler (115). Yaşlanmayla birlikte hastalık insidansının artması nedeniyle polifarmasi, dolayısıyla ilaç etkileşimleri, bu yaş grubunda yaygındır (111,115).

Diyet: Besin takviyeleri ve bitkisel ürünlerin kullanımı varfarin tedavisi alan hastalarda değişik ilaç etkileşimlerine neden olmaktadır. Bu ürünleri kullanan ve varfarin tedavisi alan hastalar genellikle kendilerini takip eden klinisyeni bilgilendirmezler ve birçok klinisyen bu konuda soru sormamaktadır (112). Diyetteki K vitamini, filokinon denen bitkisel bir materyal türevidir. Kilo verdirici diyet yapanlar gibi yeşil yapraklı sebzeleri fazlaca tüketenlerde ve K vitamini içeren destek ürünleri kullananlarda olduğu gibi, K vitamininin diyetle alımının artması, varfarinin antikoagulan etkisini yarışmalı olarak azaltır. Antibiyotik ve damar içi sıvı tedavisi alan, yağ malabsorpsiyonu olan hastalarda diyetle yeterli K vitamini alınamaması varfarinin etkisini artırır (112).

İlaç Etkileşimleri: İlaçların bir kısmı varfarinin klirensini azaltarak antikoagulan etkisini potansiyelize ederken, bazı ilaçlar varfarinin klirensini arttırarak antikoagulan etkisini azaltırlar. Tablo 6'da varfarinin antikoagulan etkisini arttıran ve azaltan ilaçların listesi verilmiştir (112,113). Kolestiramin gibi ilaçlar varfarinin emilimini azaltarak antikoagulan etkisini azaltırlar. S-varfarinin metabolizmasının inhibisyonu klinik olarak daha önemlidir çünkü varfarinin S enantiomeri, R-enantiomerine göre 5 kat daha potent vitamin K antagonisti etkiye

sahiptir. Fenilbutazon, sulfipirazon, metronidazol ve trimetoprim-sulfametoksazol S-varfarinin klirensini azaltır ve varfarinin PTZ üzerindeki etkisini artırır. Diğer taraftan simetidin ve omeprazol R-izomerinin klirensini azaltarak PTZ artışına neden olurlar. Amiodaron ise hem S hem de R-enantiomerinin klirensini azaltarak antikoagulan etkiyi potansiyelize eder. Barbituratlar, rifampin, azatiopurin ve karbamazepin hepatic klirensi artırarak antikoagulan etkiyi azaltırlar (112,113). Heparin, varfarinin antikoagulan etkisini potansiyelize eder fakat terapötik dozlarda PTZ’de hafif bir uzamaya neden olur. Sulfonamideler ve geniş spektrumlu antibiyotikler bakteriyel florayı bozarak vitamin K eksikliğine neden olurlar ve varfarinin antikoagulan etkisini artırıcı etkiye neden olurlar. Aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), yüksek doz penisilin ve moksalaktamlar trombosit fonksiyonlarını inhibe ederek varfarin ilişkili kanamalarda artışa neden olurlar. Aspirin ve NSAİİ birlikte kullanımı ayrıca gastrik erozyon ve üst gastrointestinal sistem kanamalarında artışa neden olurlar (112,113).

Tablo 6. Varfarin ile ilaç, diyet ve beslenme desteği etkileşimleri

Aktive Edenler	Anti-enfektifler	Kardiyovasküler	Analjezik / Antienflamatuvar ve immünoojik	SSS	Gastrointestinal ilaçlar ve yiyecekler	Bitkisel Destekler	Diğer İlaçlar
I (Yüksek Muhtemel)	Siprofloksasin Kotrimoksazol Eritromisin Flukonazol Izoniazid Metronidazol Mikonazol Oral/Vag Vorikonazol	Amiodaron Klofibrat Diltiazem Fenofibrat Propafenon Propranolol Sulfipirazon	Fenilbutazon Piroksikam	Alkol (eş zamanlı karaciğer hastalığı varlığında) Sitalopram Entakapon Sertralin	Simetidin Balık yağı Mango Omeprazol	Boldo- funugreek Quilingao	Anabolik steroidler Zileutan
II (Muhtemel)	Amoksisilin/klavulanat Azitromisin Klaritromisin Itrakonazol Levofloksasin Ritonavir Tetrasklin Amoksisilin	Aspirin Fluvastatin Kinidin Ropinirol Simvastatin	Asetaminofen Aspirin Selekoksib/Rofekoksib Dektopropoksifen İnterferon Tramadol	Disulfiram Kloralhidrat Fluvoksamin Fenitoin	Greyfurt	Danshen Don quai Lycium Barbarum PC-SPES	Fluorourasil Gemisitabin Levamizol/fluorourasil Paklitaksel Tamoksifen Tolterodin
III (Olası)	Amoksisilin/traneksamik Kloramfenikol Mikonazol Jel Nalidiksik Asit Norfloksasin Ofloksasin Sekinavir	Amiodaron-ilişkili toksikoz Disopiramid Gemfibrozil Metolazon	Selekoksib Indometazin Leflunomid Proksifen Sulindak Tolmetin Topikal salisilatlar	Felbamat	Orlistat	Danshen/ metil salisilat	Akarboz Siklofosfamid/ metotreksat/ Kurbisin Danazol İfosfamid Transtuzumab
IV(Yüksek olası değil)	Sefamandol Sefazolin Sulfisoksazol	Bezafibrat Heparin	Levamizol Metilprednizolon Nabumeton	Fluoksetin/diazepam Ketiapin			Etoposid/Karbolatın Levonorgestrel
İnhibe Edenler	Anti-enfektifler	Kardiyovasküler	Analjezik / Antienflamatuvar ve immünoojik	SSS	Gastrointestinal I ilaçlar ve yiyecekler	Bitkisel Destekler	Diğer İlaçlar
I (Yüksek Muhtemel)	Griseofulvin Nafsilin, Ribavirin Rifampin	Kolestiramin	Mesalamin	Barbituratlar Karbamazepin	Yüksek K vitamini içeren yiyecekler Avokado (fazla miktar)		Merkaptopurin
II (Muhtemel)	Dikloksasilin Ritonavir	Bosentan	Azatiopürin	Klordiazepoksit	Soya sütü Sükralfat	Ginseng	Şelasyon tedavisi Influenza aşısı Multivitamin desteği Raloksifen HCL
III (Olası)	Terbinafin	Telmisartan	Sulfasalazin		Su yosunu içeren suşi		Siklosporin Eretinat Ubidicaremone
IV(Yüksek olası değil)	Kloksasilin Natsilin/dikloksasilin Teikoplanin	Furosemid		Propofol		Yeşil çay	

Komorbid Hastalıklar: Varfarin tedavisi alan hastalarda altta yatan hastalığa eşlik eden diğer medikal durumlar; ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini veya hemostaz mekanizmasını diğer yollarla etkileyerek, terapötik varfarin dozunu değiştirebilir. İleri yaş, karaciğer ve safra hastalıkları, malabsorbsiyon, malnütrisyon, kalp yetmezliği, ateş, hipertiroidi, diyare, kanser, kollajen doku hastalıkları, kronik alkolizm gibi nedenler varfarine agonist etki gösterirler, hipotiroidi, nefrotik sendrom, kalıtsal varfarin direnci, K vitamini alımı ise varfarine antagonist etki yapar (110,111).

2.2.4. Varfarin Tedavisinin Monitörizasyonu

Varfarin tedavisinde optimal hedef aralık endikasyonlar arasında farklılık göstermektedir. İlacın kullanım endikasyonu dışında hasta karakteristikleri de tedavi hedefini etkilemektedir. Kanama oral antikoagulan tedavinin major komplikasyonudur. Bu sebeple hastalarda en düşük etkili terapötik düzey genellikle tercih edilir (112). Varfarinin etkinliği INR ile takip edilir. Etkin tedavi kontrolünün sağlanması ve yan etkilerin görülme sıklığının azaltılması için gereken INR takip sıklığının belirlenmesine yönelik bir çok çalışma yapılmıştır (110). Hastanede yatan hastalar için varfarin başlanmasından en az iki terapötik değer görülene kadar günlük INR takibi önerilmektedir (110,114). Sonraki bir veya iki hafta boyunca, haftada iki veya üç kez hasta kontrole çağrılmalı, sonrasında ise INR sonucuna göre karar verilmelidir. Ayaktan varfarin tedavisi başlanan hastalar için, terapötik aralık sağlanana kadar birkaç günde bir INR kontrolü yapılmalıdır. Stabil INR yanıtı elde edilen hastaların ise en az dört haftada bir kontrolleri önerilmektedir (110). Ancak bazı çalışmalarda, dört haftada birden daha sık takip edilen hastaların, terapötik INR aralığında daha uzun süre geçirdikleri gösterilmiştir (116). Kontrollerde doz ayarlaması gerektiği durumda, hastanın takibi yine sıklaştırılmalıdır. Uzun dönem INR takibinin sıklığını; hasta uyumu, araya giren komorbid durumlar, tedaviye yeni ilaç eklenmesi veya beraber kullanılan ilaçların kesilmesi, beslenme alışkanlıklarında değişiklikler ve karar veren hekime ait faktörler etkiler (110). Hastanın bir

antikoagulasyon merkezince takibinin, terapötik INR aralığında geçirdiği süreyi diğer tüm yöntemlerden daha çok uzattığı gözlenmektedir (116).

2.2.5. Oral Antikoagulan Endikasyonları ve Tedavi Hedefleri

Varfarin tedavisinde doğru terapötik INR aralığının seçimi, tedavinin ilk basamağıdır. İkinci basamak, hastanın seçilen optimal terapötik INR aralığında kalmasının sağlanmasıdır. Varfarin tedavisinde hedeflenen INR düzeyleri ve tedavi süresi, her endikasyon için aynı değildir. Kullanım endikasyonunun yanı sıra, hastaya ait özellikler, kanama ve tromboz riskleri terapötik INR hedefini belirler (110). Buna göre hedef INR: 2,0 (1,5-2,5) olan tedavi rejimleri için 'düşük yoğunluklu tedavi', INR: 2,5 (2,0-3,0) için 'orta yoğunluklu tedavi', INR: 3,5 (3,0-4,0) için 'yüksek yoğunluklu tedavi' ifadesi kullanılmaktadır (110,114,117).

Prostetik Kalp Kapakları: Tüm mekanik prostetik kalp kapağı olan hastalara, orta-yüksek yoğunluklu ve ömür boyu varfarin tedavisi önerilmektedir (118,119,120). Tromboemboli riski, protezin yerine ve tipine göre değişmektedir. Mitral kapak protezlerinde (MVR) tromboemboli riski iki misli fazladır. Bu nedenle bileaflet MVR'li hastalarda hedef INR düzeyi 3,0 (2,5-3,5) olarak önerilmektedir (119). Bazı yazarlar, bu hastalar için hedef INR'yi 3,0-4,5 aralığının üst sınırında tutmayı önermektedir (120). Aspirin (100 mg/gün) ile varfarin kombinasyonu INR 3,0'e yakın tutulduğunda efektiftir. Bileaflet aortik kapaklarda (AVR) ise, operasyon sonrası ilk 3 ay hedef INR 2,5-3,5 olarak, sonrasında 2,0-3,0 olarak önerilmektedir. Ancak atrial fibrilasyonun eşlik ettiği, öncesinde tromboemboli öyküsü olan, ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan, birden fazla prostetik kapağı olan, yaşlı ve hiperkoagulasyona meyilli yüksek riskli hastalarda, protezin yeri ve cinsine bakılmaksızın 75-100 mg/gün aspirinle birlikte INR 2,5-3,5 şeklinde yüksek yoğunluklu antikoagulasyon önerilmektedir. Mitral biyoprostetik kapaklarda ve aortik biyoprotezlerin ilk 3 ayında hedef INR 2,0-3,0 olarak önerilmektedir (119).

Atriyal fibrilasyon (AF): AF, tromboembolizm ile kuvvetle ilişkili kalp hastalığıdır. Varfarin tedavisi alan 3706 hastayı içeren 5 plasebo kontrollü randomize

büyük çalışmanın meta-analizinde, 65 yaşın üzerindeki AF hastalarında iskemik stroke (inme) riskini %68 azalttığı gösterilmiştir (121). 65 yaş altı, hipertansif olmayan hastalarda tromboemboli riski, her hangi yaş ve cinsiyetteki popülasyondan fazla değildir, bu nedenle antikoagulan tedavi morbiditesi sağlayacağı avantajlara ağır basar. Sadece AF'si olan daha yaşlı hastalarda (>75) ise geçici iskemik atak (TİA) veya stroke riski artmış olduğundan antikoagulan tedavi düşünülebilir (95). Yüksek riskli hastalara (75 yaş üzeri, hipertansif, diyabetik, konjestif kalp yetmezliği olan, TİA veya stroke öyküsü olan), INR 2,0-3,0 olacak şekilde orta yoğunluklu varfarin tedavisi önerilmektedir (122). Sol atrial çap artışı bazı çalışmalarda risk faktörü olarak gösterilmektedir (95). Düşük riskli non-valvuler AF hastalarında ise sadece aspirin önerilmektedir (122). AF'nin eşlik ettiği dilate kardiyomiyopati, mitral kapak stenozu ve regürjitasyonu, atrial septal defekt, hipertansif kardiyomiyopati, taşikardi-bradikardi sendromunda da varfarin endikedir. AF'li hastada kardiyoversiyon, emboli riskini arttırdığı için, 3 gün süren AF ardından eğer mümkünse 3 haftalık antikoagulasyon sonrası elektif kardiyoversiyon yapılması, sonrasında 2 ila 4 hafta (AFFIRM çalışmasında ömür boyu) devam edilmesi önerilmektedir (95,123). Son birkaç saattir süren AF'li hastalar için tedavi seçenekleri, hiç tedavi verilmemesinden, yüksek riskli yaşlı hastalarda varfarin başlanmasına kadar çeşitlilik göstermektedir (95).

İskemik Kalp Hastalığı: Mural tromboz ve sonrasında gelen sistemik tromboembolizm insidansı; geniş Q dalgalı enfarktüsü, ekokardiyografi ile tanımlanabilen apikal diskinetik alanları, ciddi sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği veya atrial fibrilasyonu olan hastalarda, ilk üç ila altı aylık dönemde daha sıktır. Ayrıca, sistemik tromboembolizm olasılığı taburculuk sonrası ilk üç ayda en fazladır. Bu nedenle, sistemik embolizm için yüksek riskli olan atrial fibrilasyonlu, konjestif kalp yetmezlikli veya mobil trombüsü olan post-enfarktüs hastalarında, üç ila altı aylık süreçte INR 2,0-3,0 arasında olacak şekilde varfarin ile düşük doz aspirinin (<100 mg/gün) beraber kullanımı önerilmektedir (124). Çünkü yüksek yoğunluklu oral antikoagulasyonun (INR 3,0-4,0) ölüm, miyokard enfarktüsü ve iskemik inmeden ölümlerin kombine riskini azalttığını ancak major kanama riskini arttırdığı gösterilmiştir. Düşük yoğunluklu varfarin (INR<2,0) ile aspirin kombinasyonunun ise tek başına aspirine göre üstünlüğü yoktur. Orta yoğunluklu

varfarin tedavisi (INR 2,0-3,0) ile düşük doz aspirin kombinasyonu ise yüksek yoğunluklu varfarin kadar etkilidir ancak kanama için risk artışı benzerdir. Aspirin olmaksızın orta yoğunluklu varfarin ise değerlendirilmemiştir (110). Orta-düşük riskli hastalara ise sadece aspirin önerilir (124). Düşük ejeksiyon fraksiyonu, uzun dönem antikoagülasyon endikasyonu olabilir. SOLVD çalışmasında, ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan myokard enfarktüsülü hastaların %80'inde antikoagülasyonun mortaliteyi %24 azalttığı gösterilmiştir (125). Ancak bu hastaların uzun dönem antikoagülasyonu ile ilgili randomize prospektif çalışmalar yoktur. WATCH (Warfarin and anti-platelet therapy in chronic heart failure) ve WARCEF (warfarin versus aspirin in reduced ejection fraction) gibi büyük çalışmalar halen devam etmektedir (95).

Tromboembolik Serebrovasküler Olay ve Geçici İskemik Atak: Varfarin tedavisinin TESVO sonrası sekonder korumada yeri vardır. Non-valvuler atrial fibrilasyonu olan hastalarda orta yoğunluklu varfarin tedavisi (INR 2,0-3,0) ile sekonder korumanın, stroke riskini yılda %4-12 oranında azalttığı, ancak tek başına aspirinin plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir (126). Valvuler hastalıklarda varfarin primer korumada endikedir. TIA geçirmiş hastalarda antikoagülasyondan ziyade aspirin önerilmektedir. Aspirin intoleransı olanlarda en iyi seçenek klopidogreldir. Varfarin, eğer aspirin veya klopidogrele rağmen semptomlar ısrarla devam ediyorsa veya embolizm için major kardiyak bir kaynak varsa önerilmektedir (95).

Periferik Arter Hastalığı: Alt ekstremitenin arteriyel by-pass operasyonları sonrası uzun dönem varfarin tedavisinin etkinliğini gösteren kanıtlar varsa da antitrombosit ajanlar daha az yan etkiyle benzer etkinliğe sahip olabilirler (111). Aortokoroner safen by-pass greftinde (CABG sonrası) düşük doz varfarin alanların ise (1mg-4mg arası, INR>2,0 olacak şekilde) anjiyografi sonuçları plasebo alanlardan farklı çıkmamıştır (95). Sonuç olarak periferik arter hastalıklarında, altta yatan nedenlere göre ve hastanın pulmoner embolizm açısından risk faktörlerine göre değerlendirme yapılmalı; primer korumada antitrombosit ajanlar, sekonder korumada antikoagülasyon ön planda düşünülmelidir (95).

Derin Ven Trombozu, Venöz Tromboembolizm ve Pulmoner Embolizm:

Varfarin tedavisinin en önemli endikasyonlarıdır. DVT tanısı konulduğu anda, standart heparin (UFH) veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) gibi parenteral bir ajan ile akut tedavi başlanmalıdır. Bu tedavi; trombüs gelişmesini ve trombüsün yayılmasını önler ve subakut antikoagulasyon için köprü görevi görür. DVT'nin başlangıç tedavisinde DMAH'ler; tedavi monitorizasyonu gerektirmemeleri, hastanın kendi kendine uygulayabilmesi, hastanede yatış süresini kısaltmaları açısından heparine üstündür. Meta-analizler de, akut DVT hastalarında tedaviye DMAH ile başlananların klinik gidişinin, UFH'e göre daha iyi olduğunu göstermektedir. Akut fazı takiben başlayıp (4-14 gün), 6 aya kadar süren ve genellikle varfarinin kullanıldığı tedavi sürecine subakut tedavi denir. Henüz sona eren çalışmalardan LITE (127), ONCENOX (128) ve CLOT (129) çalışmalarının sonuçları da, akut ve subakut süreçte heparin yerine DMAH tedavisini önermektedir. Varfarin, DMAH ile aPTT normalin 1,5 katına çıkarıldıktan sonra başlanmalıdır. Yükleme varfarin dozu, stabil hedef INR sağlamaya yardımcı değildir, bilakis hedef INR'ye ulaşmayı güçleştirerek hastanede yatışı uzatabilir. Varfarin için 2,5-7,5 mg şeklinde başlangıç dozu uygun gözükmektedir. Heparin veya DMAH tedavisi, varfarin başlandıktan sonraki en az 4 gün boyunca sürdürülmelidir ve stabil terapötik INR aralığına (2.0-3.0) ulaşıncaya kadar kesilmelidir. Varfarinin heparinden hemen sonra (1 veya 2 gün) başlanması hastanede yatış süresini kısaltır ve heparine bağlı trombositopeni insidansında potansiyel azalma sağlar. Masif DVT'li hastaların, heparin veya DMAH ile başlangıç tedavilerinin 7 ila 10 gün sürdürülmesi avantajlı gözükmektedir. Akut pulmoner emboli de, akut DVT gibi tedavi edilmelidir. PE'den şüphelenildiği andan itibaren, tanısal testleri beklemeden antikoagulan tedavi başlanmalıdır. Hastanede tedavi edilen akut PE'li hastalarda DMAH'ler güvenli ve etkili gözükmektedir. Yatmayan hastalarda PE tedavisi gözlemseldir. PE'nin tanısında VCI filtresi, antikoagulasyon için kesin kontrendikasyonu olanlara saklanmalıdır. Cerrahi, travma veya gebelik gibi geçici risklere sekonder DVT ve PE vakalarında, risk ortadan kalktıktan sonra 6 hafta-3 aylık antikoagulasyon yeterli olmaktadır. İlk idiyopatik DVT veya PE geçiren hastalar ise en az 6 ila 12 ay tedavi almalıdır. Devam eden risk faktörlerine sahip hastalar (anti-fosfolipid antikoru, hiperhomosisteinemi, malignensi, protein C, protein S veya antitrombin eksikliği, homozigot faktör V leiden, rekürren idiyopatik VTE) için iki veya daha fazla

dökümanente PE veya DVT epizodu geçiren hastalar için kronik antikoagulasyon (INR 2,0-3,0) önerilmektedir. Antikoagulasyona devam edildiği sürece VTE rekürrensi oldukça düşüktür. Kronik antikoagulasyon için diğer bir başarılı yaklaşım ise (PREVENT) düşük dozlarda varfarin ile daha seyrek INR monitorizasyonu (8 haftada bir) şeklindedir (130). Bu çalışmada idiyopatik VTE hastaları standart akut ve subakut tedavi sonrası ikiye ayrılmış, bir gruba düşük doz varfarin (INR 1,5-2,0), diğer gruba plasebo verilmiştir. Plasebo grubunda rekürrens 7.2 hasta yılı şeklindeyken varfarin grubunda 2.6 olarak saptanmıştır (130).

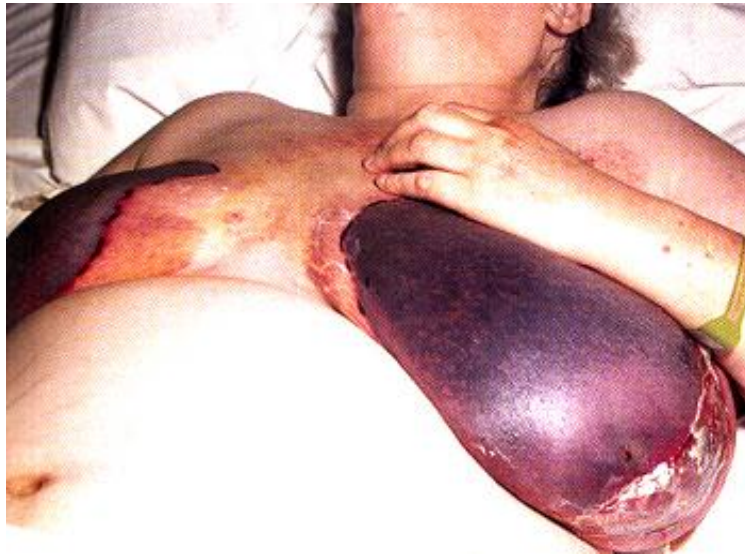
Kaıtsal Trombotik Hastalıklar: AT-III eksikliği olan hastalar, akut tromboz veya embolizm gelişmesi durumunda intravenöz heparin ile tedavi edilebilir, çünkü genelde heparine kofaktör olabilecek kadar antitrombin vardır. İlk tromboembolik epizot sonrası bu hastalara ömür boyu antikoagulasyon uygulanmalıdır. Defektli bir birey saptandığında ailenin diğer bireyleri de araştırılmalıdır. AT-III eksikliği saptanmış asemptomatik bireylere, tromboz riskini arttıracak herhangi medikal veya cerrahi bir işlem öncesi profektik olarak heparin verilmeli veya antitrombin düzeylerini arttırmak için plazma infüzyonları verilmelidir. Bu bireylere trombotik bir epizod geçirmediğe kronik antikoagulasyon tedavisi önerilmemektedir (90). Artmış F-VII düzeylerinin primer trombotik olaylarla ilişkili olduğu ve akut koroner sendromlu hastalarda görülebildiği gösterilmiştir (95). Bu hastalarda düşük doz varfarin teorik olarak çekici gelmekle birlikte henüz çalışmalarla desteklenmemiştir. Lupus antikoagulanı veya antifosfolipid antikoru taşıyan hastalarda tromboz riski artmıştır. Bazı gözlemsel çalışmalara göre, varfarin tedavisi alan bu hastalarda, terapötik INR aralığının 2,5-3,0 olması, 2,0-3,0 olmasından daha etkilidir (131). Bunun nedeni, lupus antikoagulanının protrombin zamanını uzatması olabilir (110). Crowther ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, varfarin tedavisi alan lupus antikoagulanı pozitif iki grup hastadan bir grubun terapötik INR aralığı 2,0-3,0 olarak, diğer grubun ise 3,1-4,0 arasında tutulmuştur. İki grup arasında rekürren tromboemboli açısından fark saptanmamıştır, ancak varfarin almayan veya terapötik INR düzeyinin altında (INR<2,0) kalan hastaların %75'inde rekürrens izlenmiştir (132). Sonuç olarak, lupus antikoagulanı pozitif hastalarda eğer ek risk faktörleri yoksa, tedaviye yanıtızlık yoksa, terapötik INR aralığı 2,0-3,0 olarak önerilmektedir. Terapötik INR

düzeylerinde rekürren tromboembolik olay yaşayanlar veya ek risk faktörü olanlarda ise terapötik INR aralığı 2,5-3,5 olarak önerilmektedir (110).

2.2.6. Varfarin Tedavisinde Komplikasyonlar

2.2.6.1. Nonhemorajik Komplikasyonlar

Cilt nekrozu: Varfarin tedavisinin yükleme dozundan sonraki ilk birkaç gün içinde ortaya çıkmaktadır (133). Cilt lezyonları ekstremiteler, göğüs, gövde ve peniste oluşabilir. Santral eritematöz bir makül olarak başlar ve birkaç saat içinde sınırlanır (Resim 1). Biyopside interstisyel hemoraji ile fibrin trombüsü ile tıkalı kutanöz damarlar saptanır. Cilt nekrozu varfarin tedavisinin ilk günündeki protein C düzeyindeki hızlı azalmaya bağlı oluşmaktadır ve bu azalma aynı zamanda hiperkoagulabiliteye neden olmaktadır. Cilt nekrozu görülen hastaların üçte birinde protein C eksikliği görülmekle birlikte, protein C eksikliği olan hastalarda varfarine bağlı cilt nekrozu nadir bir komplikasyondur (134). Bazı vaka bildirimleri göstermektedir ki cilt nekrozu ve tromboz kazanılmış protein C ve S eksikliği, heterozigot protein S eksikliği ve faktör V Leiden ile ilişkili olabilmektedir (135).



Resim 1. Varfarin tedavisine bağlı cilt nekrozu

(Kaynak: Fitzpatrick, TB, Johnson, AB, Wolff, K, Suurmond, D. Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Common and Serious Diseases, 4th edition. McGraw-Hill, New York 2001. Copyright © 2001 The McGraw-Hill Companies.)

Faktör IX mutasyonu: Toplumda %1,5'ten daha az sıklıkta görülen nadir bir mutasyon olan faktör IX mutasyonu, protrombin zamanında belirgin bir uzama yapmaksızın varfarin tedavisine bağlı kanama komplikasyonuna neden olabilmektedir.

Gebelik: Gebeliğin ilk ve ikinci trimesterinde varfarin kullanımı fetüste; nazal hipoplazi, mikrosefali, optik atrofi, mental retardasyon, hipotoni ve spastisite gibi bulgular ile seyreden varfarin embriyopatisine neden olabilir. Bu durum K vitamini malabsorpsiyonu olan annelerin bebeklerinde de görülmüştür. Osteokalsin adlı kemik matriks proteininin sentezlenememesine bağlı olabilir. Gebelikte varfarin kategorisi D'dir. Süte geçişi çok azdır ancak yine de laktasyonda dikkatli kullanılmalıdır (111,114).

Kolesterol embolizasyonu: Kolesterol kristallerinin embolizasyonu (kolesterol mikroembolizasyonu) varfarin ile antikoagülasyonun nadir bir komplikasyonudur. Tipik olarak tedaviden birkaç hafta sonra, alt ekstremitelerin plantar ve lateral yüzlerinde koyu renkli, morumsu, alacalı renk değişikliği olarak ortaya çıkar. "Mor ayak sendromu" ve "mavi ayak sendromu" olarak da isimlendirilmektedir (136).

2.2.6.2. Hemorajik Komplikasyonlar

2.2.6.2.1. Hemorajik Komplikasyonların Tanımı

Çeşitli klinik çalışmalarda hemorajik olaylar için değişik klasifikasyon şemaları kullanılmaktadır. Fihn ve arkadaşları kanama olaylarını üç kategoriye ayırmıştır: (1) minör kanama (bildirilen, ancak ek test, takip ve ziyaret gerektirmeyen); (2) major kanama (tedavi gerektiren, tıbbi değerlendirme, veya en az iki ünite kan transfüzyonu gerektiren); (3) hayatı tehdit eden kanama (kardiyak arreste neden olan, cerrahi/anjioyrafik müdahale, veya irreversible sekele neden olan). Fatal kanamalar ise direkt olarak hastanın ölümüne neden olan kanamalardır (112).

2.2.6.2.2. Hemorajik Komplikasyonların İnsidansı

Hemorajik komplikasyonların insidansı ve mortalitesi; kanama şekline, hastaya ait özelliklere ve değişik endikasyonlardaki değişik tedavi yoğunluklarına göre değişmektedir. Fihn ve arkadaşlarının, çeşitli endikasyonlar ve değişik tedavi yoğunluklarını içeren toplam 7500 hasta yıllık gözleminde, hayatı tehdit eden kanamaların insidansı 0,83-0,89/100 hasta yılı olarak saptanmıştır. Major kanama insidansı kohortlarda 1,2-7,0/100 hasta yılı olarak değişirken (137,138), fatal kanama insidansı ise 0,1-0,5/100 hasta yılı olarak değişmektedir (111).

2.2.6.2.3. Hemorajik Komplikasyonlar İçin Risk Faktörleri

Kanama riskini etkileyen en önemli faktör antikoagulan tedavinin yoğunluğudur. Derin ven trombozu, prostetik kalp kapağı, tromboembolik serebrovasküler olay ve atrial fibrilasyon gibi çeşitli endikasyonlarla varfarin kullanan hastalar üzerinde yapılan bir çok randomize kontrollü çalışma sonucunda, terapötik INR aralığı 2,0-3,0 olarak hedeflenen hastalarda görülen major kanama sıklığının, terapötik INR değeri >3,0 olarak hedeflenenlerin yaklaşık yarısı olarak saptanmıştır (117). Endikasyonundan bağımsız olarak, yüksek yoğunluklu varfarin tedavisi (özellikle INR>4.0), intrakranyal kanama için en önemli risk faktörüdür. INR değerindeki her bir birimlik artışın, intrakranyal kanama riskini iki kat arttırdığı saptanmıştır (138). Terapötik INR aralığı 2,0-3,0 olarak hedeflenen AF'li hastalarda yapılan beş randomize çalışmada, major kanama insidansı %1,3 saptanırken plasebo grubunda bu oran %1,0 olarak saptanmıştır. AF'li hastalarda hedef INR değerinin 2,5 olduğu (INR 2,0-3,0) orta yoğunluklu tedavi rejimi, kanama ve tromboemboli risklerini dengelemektedir (121,126). Antifosfolipid antikoru pozitif olan ve tromboz öyküsü olan hastalarda, hedef INR aralığı 2,0-3,0 olarak tutulduğunda, kanama komplikasyonlarının ortalama %2,7 olduğu; INR 3,1-4,0 olarak tutulduğunda ise %3 olduğu gözlenmiştir (132). Mekanik kalp kapağı protezi olanlarda orta yoğunluklu tedavide (INR 2,0-3,0) kanama komplikasyonları yılda %1-2 şeklindedir (140).

Kanama komplikasyonları için diğere bir önemli risk faktörü hastaya ait özelliklerdir. Hastanın yaşı, genetik özellikleri, eşlik eden komorbid hastalıklar, kullandığı diğere ilaçlar gibi faktörlerin yanı sıra tedaviye uyumu, kanama için önemli risk faktörleridir. Çalışmaların çoğu, hastanın yaşını, major kanama olayları için bağımsız değişken olarak göstermiştir (117). Pengo ve arkadaşları, 75 yaş üzeri AF'li hastalarda majör kanama sıklığını yılda %5,1 olarak saptarken daha genç hastalarda %1 olarak saptamışlardır (141). Hastanın eşlik eden komorbid hastalıkları ise varfarine bağılı kanama riski ve kanamanın ciddiyetiyle ilişkilidir. Hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, diyabet, ciddi kalp hastalığı ve anemi bilinen en önemli risk faktörleridir. Kronik alkolizm, hepatik ve renal yetmezlik, malignite, hipertiroidi de ikinci sıklıkta irdelenen hastalıklardır (117). İlaç etkileşimleri varfarin tedavisinin en önemli zorluklarındanındır. Birçok ilaç, varfarinin terapötik doz ayarını zorlaştırarak aşırı veya yetersiz antikoagülasyona neden olabilmektedir (142). Bunun yanı sıra varfarin ile birlikte kullanılan aspirin ve NSAİİ grubu ilaçların kendileri bağımsız olarak gastrointestinal kanamalar için risk faktörüdür. Aspirin, antitrombosit ajan olması nedeniyle kanama riskini ayrıca arttırmaktadır (117).

Geçirilmiş kanama öyküsünün bazı çalışmalarda varfarine bağılı kanama riskini arttırdığı gösterilmişken, bazıları bu fikri desteklememiştir. Örneğin, kanama öyküsü olmayan peptik ülserin gastrointestinal kanama ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Altta yatan okkült lezyon ile gastrointestinal veya genitoüriner kanamalar ilişkili olabilir. Bir çalışmada, kanama anında INR<1,5 olan hastaların %75'inde altta yatan bir lezyon varken, INR>1,5 olanların %16'sında altta yatan lezyon saptanmamıştır (117).

Varfarin tedavisinin erken dönemlerinde kanama komplikasyonları daha sık görülmektedir. Tedavinin ilk ayında majör kanama frekansı yaklaşık %3, ilk bir yıl içindeki diğere aylarda yaklaşık %0,8, bir yıldan sonra %0,3 olarak saptanmıştır (117,143). Varfarine bağılı kanama için bağımsız risk faktörlerinin tanımlanması, kanama riskinin tahmini için çeşitli skorlama yöntemlerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Önceki modellerde; yaş ≥ 65 için 1 puan, gastrointestinal kanama öyküsü için 1 puan, stroke öyküsü için 1 puan ve belirtilen komorbid hastalıklardan birine sahip olma (diyabet, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kreatinin $>1,5$ mg/dl,

hematokrit <30) için 1 puan verilmiş; 0 puan düşük riskli, 1-2 puan orta riskli ve 3-4 puan yüksek riskli olarak tanımlanmıştır (144). Bu modellere hepatik ve renal hastalık, etanol kullanımı, malignite, trombosit bozukluğu, geçirilmiş kanama ve genetik faktörler eklenerek güncel modeller geliştirilmeye çalışılmaktadır (145).

2.2.6.2.4. Hemorajik Komplikasyonların Yönetimi

INR düzeyindeki dalgalanmalar; ölçüm yöntemlerine, K1 vitamini alımındaki değişikliklere, varfarin veya K vitamini emilimini etkileyen faktörlere, varfarin metabolizmasındaki değişikliklere, K vitamini bağımlı faktörlerin sentez veya metabolizmasındaki değişikliklere, birlikte kullanılan ilaçlara ve hasta uyumuna bağlıdır. Terapötik INR aralığının hafifçe üzerindeki veya altındaki değerlere, haftalık total dozu %5-20 oranında attırarak veya azaltarak ve hastayı daha yakın takibe alarak müdahale edilebilir. Hafif yüksek INR değerleri ilaç dozu hiç değiştirilmeden de düzelebilmektedir (112). Yüksek kanama riski olan hastalar veya kanamalı hastalarda; doz atlama, daha yakın takip veya INR değerini hızlı düşürmeye yönelik yaklaşımlarda bulunulabilir. Oral veya parenteral K1 vitamini, ve/veya taze donmuş plazma infüzyonu, protrombin konsantreleri, rekombinan faktör VIIa konsantreleri verilebilir. Bu seçenekler arasındaki tercih büyük oranda klinisyenin kararına ve kanama riskinin potansiyeline bağlıdır. Eğer K vitamini verilecekse; INR'yi hızlı ama güvenli bir şekilde ve terapötik aralığın altına düşürmeyecek dozlarda verilmeli, varfarin rezistansı oluşturmamaya ve anafilaksi riskine karşı dikkatli olunmalıdır. Yüksek doz verilen K vitamini, INR'yi gereğinden fazla düşürebildiği gibi bir hafta veya daha uzun süreli varfarin direncine neden olabilmektedir. Anafilaktik reaksiyonlar ise hem oral, hem intravenöz uygulamada görülebilmektedir. Oral uygulama etki açısından ve intravenöz uygulamaya göre daha güvenli olması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir.

INR 5,0-9,0 aralığında olan ve kanaması olmayan hastalar için; sonraki bir veya iki dozun atlanması, hastanın daha yakın takibe alınması ve INR istenen düzeye inene kadar düşük dozda kalınması önerilmektedir. Alternatif olarak; eğer hastada kanama riski yüksekse, bir doz atlanıp 1-2,5 mg oral K1 vitamini verilebilir. Acil

cerrahi müdahale gibi INR'yi hızlı düzeltmeyi gerektiren durumlarda ise daha yüksek doz (≤ 5 mg) K vitamini verilip gerektiğinde 1-2,5 mg ile tekrarlanabilir. Ancak K vitamininin etkisinin 24 saat içinde ortaya çıktığı bilinmelidir. $INR \geq 9,0$ ve kanaması olmayan hastalar için; varfarin kesilmesi, yüksek doz (5-10 mg) oral K1 vitamini verilmesi, gerektiğinde dozun tekrarlanması, hastanın daha yakın takibe alınması ve INR istenen düzeye inene kadar düşük dozda kalınması önerilmektedir. Herhangi bir yüksek INR değerinde ve ciddi kanaması olan hastalar için; varfarin kesilmesi, yüksek doz (10 mg) K1 vitamininin yavaş intravenöz infüzyonu, beraberinde taze donmuş plazma, protrombin konsantresi veya rekombinan faktör-VIIa (durumun aciliyeti ve ciddiyetine göre) verilmesi önerilmektedir. K vitamini, her oniki saatte bir tekrarlanabilir.

Açıklanamayan veya rekürren kanama öyküsü olan, ancak uzun süreli oral antikoagulan kullanmak zorunda olan hastalarda; kanama nedeni belirlenip önlemi alınmalı veya tedavinin yoğunluğunun azaltılabilirliğine bakılmalıdır. Kanamanın önlenmesi için gereken medikal yollar incelenmeli veya seçilmiş bazı endikasyonlar için antitrombotik ajanlara geçilmelidir. Kanama riski, tedavi yoğunluğu ile kuvvetle ilişkilidir. Bu nedenle kanamanın sürdüğü hastalarda, mümkün olan en düşük terapötik INR düzeylerine inilmelidir (INR 2,0). Mekanik prostetik kalp kapağı olan ve persistan kanama riski olan hastalarda INR 2,0-2,5 aralığına çekilebilir. Atrial fibrilasyonu olan hastalar için INR 1,5-2,0 arasına çekilebilir veya etkinliği daha düşük olmakla birlikte aspirine geçilebilir. Kanamayı önlemek için tedavi yoğunluğunu azaltmaya karar verildiğinde, hastaya tromboz riski ile kanama riskleri anlatılmalı ve hastanında tercihi değerlendirilmelidir.

Uzun dönem antikoagulan tedavi alan hastaların cerrahi girişim öncesi değerlendirilmesinde verilecek kararlar; antikoagulanın kesilmesi veya devamındaki risklerin tartılmasını, perioperatif dönemde hastanın heparin tedavisi için hastanede yatırılmasının maliyetine göre değerlendirilir. Antitrombotik tedavinin kesilmesi durumunda tromboemboli gelişme riski en önemli değerlendirme kriteridir. Tromboemboli için düşük riskli hastalarda, cerrahi girişimden önce varfarin kesilmeli ve INR normal aralığa yaklaştığında hasta opere edilmelidir. Eğer uygulanacak cerrahi girişim, tromboz riskini arttırıyorsa düşük doz heparin (5000 U sc) veya profilaktik

dozda DMAH ile eş zamanlı olarak varfarin başlanmalıdır. Alternatif olarak, düşük doz heparin veya profilaktik dozda DMAH preoperatif dönemde de kullanılabilir. Tromboemboli için orta riskli hastalarda, cerrahi girişimden dört gün önce varfarin kesilmelidir. INR normal sınırlara yaklaştığında, operasyondan iki gün önce düşük doz heparin (5000 U sc) veya profilaktik dozda DMAH başlanmalıdır. İntravenöz heparin tedavisinin etkisi ilacı keser kesmez geri dönmektedir ancak hastanın hastanede yatmasını gerektiren kompleks bir tedavi şeklidir. DMAH ise evde uygulanabilir, heparine göre daha düşük maliyetlidir ve heparine göre daha hızlı ve sabit terapötik düzey sağlar. Subkutan uygulanan heparin veya DMAH operasyondan 12-24 saat önce kesilmelidir. Postoperatif dönemde kanama kontrolü sağlandıktan sonra bu tedavilerin yanına varfarin eklenmelidir. Tromboemboli riski yüksek hastalarda operasyondan 4 gün önce varfarin tedavisi kesilmelidir. INR normal sınırlara yaklaştığında, operasyondan iki gün önce tam doz heparin veya DMAH başlanmalıdır. İntravenöz heparinin antikoagulan etkisi operasyondan beş saat önce kesildiğinde iyice azalır. Subkutan uygulanan heparin veya DMAH tedavisinin girişimden 12-24 saat önce kesilmesi gerekir. Operasyon sonrası kanama kontrolü sağlandıktan sonra tekrar tam doz heparin veya DMAH ile birlikte varfarin tedavisi başlanmalıdır. Kanama riski düşük hastalarda, girişimden dört ila beş gün önce, varfarin dozu azaltılarak tedaviye devam edilir. INR 1,3-1,5 arasında hasta opere olabilir. Operasyon sonrası düşük doz heparin/DMAH ile birlikte veya tek başına varfarin tekrar başlanır. Dental girişim öncesi varfarin tedavisinin kesilmesi önerilmemektedir. Lokal kanama kontrolü için, gerektiğinde traneksamik asit veya epsilon aminokaproik asit ile ağız yıkaması önerilmektedir (112).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. VAKALARIN SEÇİMİ

Çalışma 01 Ocak 2007–31 Aralık 2010 tarihleri arasındaki 3 yıllık dönemde Acil Dahiliye Servisinde oral antikoagulan kullanımına bağlı komplikasyonlar nedeniyle yatırılarak takip edilmiş ve çeşitli endikasyonlar nedeniyle varfarin kullanan hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek yapıldı. Çalışmaya alınan 109 hasta demografik özellikleri ve kanama için risk faktörleri açısından değerlendirildi. İlaç kullanım endikasyonu, komorbid hastalıkları, hastaneye başvuru nedenleri, günlük alınan ilaç miktarı, başvuru anındaki INR, protrombin zamanı, hematokrit düzeyi, verilen tedaviler, yatış süresi, kanama ciddiyeti, mortalite verileri açısından incelendi. Prostetik kalp kapağı olan hastalar için INR üst sınırı 4,5, diğer hastalar için 4,0 olarak kabul edildi. Belirtilen değerlerin üzerindeki ölçümler supratherapötik düzey olarak kabul edildi. Laboratuvar sonuçları INR>10 değerlerinde numerik sonuç vermemesi nedeniyle bu hastalar INR>10 olarak kabul edildi. Hastaların almakta olduğu ortalama varfarin dozu, uygulanan doz şemasına göre toplam gün sayısına bölünerek hesaplandı ve kaydedildi.

Hastalar yatışları boyunca almış oldukları tedaviler, terapötik girişimler ve yapılan diagnostik incelemeler açısından değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda hastalar Fihn kriterlerine göre “minör kanamalı”, “major kanamalı” ve “hayatı tehdit edici ve fatal kanamalı” olmak üzere üç gruba ayrıldı (112). Buna göre endoskopi gerektiren okkült veya aşikar gastrointestinal sistem kanamaları, sistoskopi gerektiren veya iki günden uzun süren hematüri, hemoptizi, girişimsel tetkik gerektiren ya da yatışı sürece 2 ünite veya daha az miktarda kan transfüzyonu gerektiren kanamalar “major kanama” olarak kabul edildi. Kardiyopulmoner arreste neden olan, cerrahi veya anjiyografik girişim gerektiren, miyokard enfarktüsü ve ciddi nörolojik sekele neden olan veya hastanın yatışı boyunca 2 üniteden fazla kan transfüzyonu gerektiren kanamalar “hayatı tehdit edici kanama”, hastanın doğrudan

ölümüne neden olan kanamalar ise ‘‘fatal kanama’’ olarak kabul edildi. Belirtilenlerin dışında kalan kanama bulguları ile başvuran ve daha hafif özellikte olan (ör: ekimoz) kanamalar ‘‘minör kanama’’ olarak kabul edildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Verilerin analizi Pearson’un Ki-Kare veya Fisher’in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

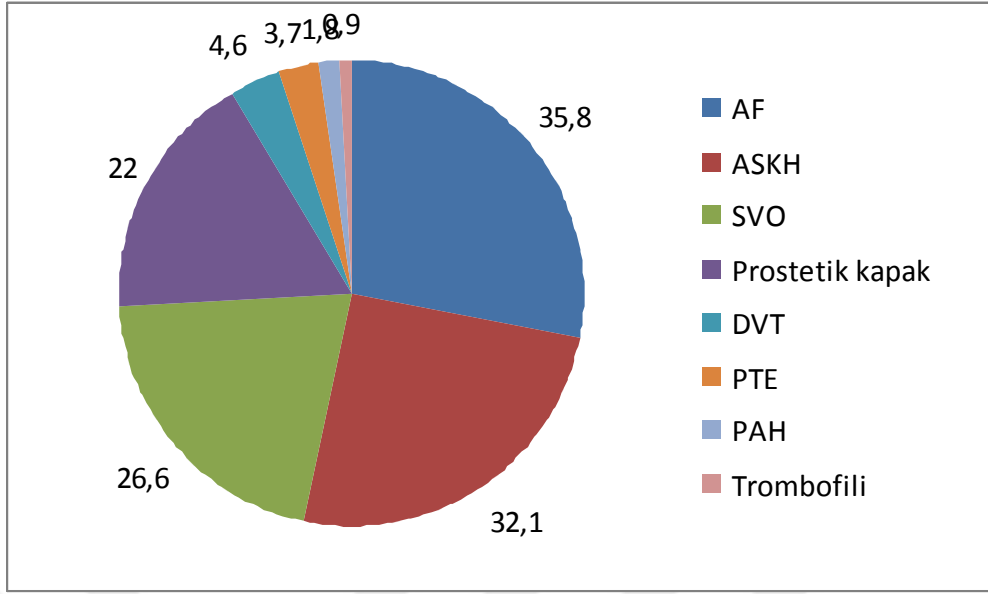
Hastanemiz Acil Dahiliye Servisinde oral antikoagulan kullanımına bağıli komplikasyonlar nedeniyle yatırılarak takip edilmiş ve çeşitli endikasyonlar nedeniyle varfarin kullanan 109 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan olgular demografik özellikleri ve kanama için risk faktörleri açısından değerlendirildi. İlaç kullanım endikasyonu, komorbid hastalıkları, hastaneye başvuru nedenleri, günlük alınan ilaç miktarı, başvuru anındaki INR, protrombin zamanı, hematokrit düzeyi, verilen tedaviler, yatış süresi ve mortalite verileri açısından incelendi. Değerlendirme sonucunda olgular Fihn kriterlerine (112) göre ‘‘minör kanamalı’’, ‘‘major kanamalı’’ ve ‘‘hayatı tehdit edici ve fatal kanamalı’’ olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Olguların (n=109), 56’sı kadın (%51,4) ve 53’ü erkek (%48,6) hastadan oluşmaktaydı. Olguların %46,8’i 65 yaşının altında, %53,2’si ise 65 yaş ve üzerindediydi. 65 yaş altı hastaların %62’sinde en az bir komorbid hastalık eşlik ediyorken, 65 yaş üstü hastaların %79’unda en az bir komorbid hastalık eşlik etmekteydi. 80 yaş üstü hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde bu oran %88’e çıkmaktaydı. Komorbid hastalıklar içinde ise birinci sıklıkta hipertansiyon (55, %50,5) gelirken, ikinci sıklıkta diabetes mellitus (24, %22,0), üçüncü sıklıkta ise kalp hastalıkları (15, %13,8) gelmekteydi. Varfarin kullanım süreleri açısından bakıldığında olguların çoğu ilacı bir yıldan uzun süredir (66, %60,6) kullanıyorken, ikinci sırada 3 ay ila 1 yıl arasında kullananlar (32, %29,4) gelmekteydi. Ortalama yatış süresi 2 (1-45) gün olarak tespit edildi. 65 yaş üstü 58 kişinin ortalama günlük varfarin kullanımı 4,95 mg/gün, 65 yaş altı 51 kişinin günlük varfarin ihtiyacı ise 4,82 mg/gün olarak tespit edildi. Çalışmada değerlendirilen olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Hasta özellikleri	n=109
Yaş	
<65 Yaş	51 (%46,8)
≥65 Yaş	58 (%53,2)
Cinsiyet	
Kadın	56 (%51,4)
Erkek	53 (%48,6)
Komorbid Hastalık	78 (%71,6)
Hipertansiyon	55 (%50,5)
Diabetes Mellitus	24 (%22,0)
Kalp Hastalığı	15 (%13,8)
Pnömoni	3 (%2,8)
Malignite	7 (%6,4)
Diğer	27 (%24,8)
İlaç Kullanım Süresi	
3 hafta - 3 ay	11 (%10,1)
3 ay - 1 yıl	32 (%29,4)
>1 yıl	66 (%60,6)
Günlük Varfarin Kullanımı (mg)	5 (1,25-10)
Yatış Süresi (gün)	2 (1-45)

Çalışmaya alınan olgulara ilaç kullanım endikasyonları açısından bakıldığında 39 (%35,8) kişi atriyal fibrilasyon (AF), 35 (%32,1) kişi aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKH), 29 (%26,6) kişi serebrovasküler olay (SVO), 24 (%22,0) kişi prostetik kalp kapağı, 5 (%4,6) kişi PTE, 4 (%3,7) kişi DVT nedeniyle varfarin kullanmaktaydı (Grafik 1).



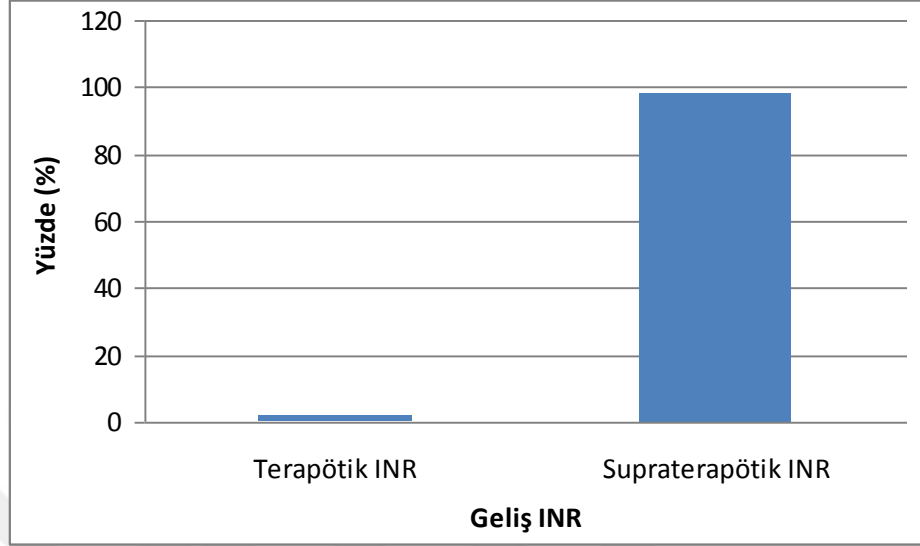
Grafik 1. Olguların İlaç Kullanım Endikasyonlarına Göre Dağılımı

Geliş şikayetleri açısından hastalar değerlendirildiğinde en sık geliş semptomu %37,6 ile ekimoz, ikinci sıklıkta ise %28,4 ile gastrointestinal sistem kanama bulguları, üçüncü sıklıkta ise %13,8 ile hematom gelmekteydi (Tablo 8).

Tablo 8. Olguların Geliş Şikayetleri Yönünden Dağılımı

Değişkenler	n=109
Gastrointestinal sistem kanaması bulguları	31 (%28,4)
Ekimoz	41 (%37,6)
Diş eti kanaması	11 (%10,1)
İntrakranyal kanama	1 (%0,9)
Uzamış kanama	2 (%1,8)
Hematüri	12 (%11,0)
Hematom	15 (%13,8)
Epistaksis	13 (%11,9)
Vajinal kanama	3 (%2,8)
Hemartroz	1 (%0,9)

Olguların büyük çoğunluğu (107/109, %98) supratherapötik INR değerlerine sahipken, 2 hasta (%2) terapötik INR aralığında kanama problemi yaşamıştı (Grafik 2).



Grafik 2. Olguların geliş INR değerleri

Olgular son 10 gün içinde kullanmış oldukları ve kullanmakta oldukları ilaçlar açısından değerlendirildi. Eşlik eden komorbid hastalıklar içinde en sık hipertansiyonun olduğu ve hastaların büyük bir çoğunluğunun antihipertansif ilaç kullanmakta olduğu saptandı. İlaç etkileşimlerine neden olabilecek ve kanama olaylarını arttıracabilecek ilaçlar arasında en sık proton pompa inhibitörleri (45, %41,3) yer alırken, ikinci sıklıkta aspirin (24, %22,0), üçüncü sıklıkta ise NSAİİ (22, %20,2) yer almaktaydı (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı

Değişkenler	n=109
Aspirin	24 (%22,0)
Digoksin	10 (%9,2)
Antihipertansif ilaç	46 (%42,2)
Antibiyotik	12 (%11,0)
PPI	45 (%41,3)
NSAİİ	22 (%20,2)

Kanama nedeniyle takip edilen olguların %22'si (24/109) aspirin kullanmaktaydı. Takip edilen olguların %43,1'inde (47/109) major kanama tespit edilmiş olup, 47 olgunun 28'inde (%59,6) üst gastrointestinal sistem kanaması tespit edildi. Hayatı tehdit edici ve fatal kanama ile başvuran olguların ise %73,7'sinde ise üst gastrointestinal sistem kanaması mevcuttu. Üst gastrointestinal sistem kanaması geçiren olgularda aspirin kullanımı %44,8 (13/29) olup üst gastrointestinal sistem kanaması olmayan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0,001$).

Herhangi bir nedene bağlı kanama olayları ile başvuran olguların %20,2'si (22/109) NSAİİ kullanmaktaydı. NSAİİ kullanan 22 olgunun 16'sında (%72,7) ilk geliş şikayeti üst GİS kanama olarak saptandı. Üst GİS kanaması olan grupta NSAİİ kullanımı %72,7 olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). Transfüzyon ihtiyacı olan olguların ise %59'unda (23/39) üst GİS kanama şikayeti mevcuttu. Olguların %75,9'unda (22/29) varfarin ile birlikte son dönemde aspirin ve/veya NSAİİ kullanımı mevcuttu ve transfüzyon ihtiyacı gerektiren, major, hayatı tehdit edici ve fatal kanamalar bu grupta daha fazla oranda görülmekteydi.

Olgular verilen tedaviler açısından değerlendirildi. 104 kişi (%95,4) taze donmuş plazma (TDP), 39 kişi (%35,8) kan transfüzyonu, 22 kişi (%20,2) ise K vitamini ile tedavi edilirken, sadece 1 hastada (%0,9) cerrahi müdahale gerektirecek kanama görüldüğü saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Verilen Tedavilere Göre Olguların Dağılımı

Değişkenler	n=109
TDP	104 (%95,4)
Eritrosit Süspansiyonu	39 (%35,8)
K Vitamini	22 (%20,2)
Cerrahi müdahale	1 (%0,9)
Tedavisiz izlem	1 (%0,9)

Fihn kriterlerine (112) göre “minör kanamalı”, “majör kanamalı” ve “hayatı tehdit edici ve fatal kanamalı” olmak üzere üç gruba ayrıldı. Olguların 62’sinde (%56,9) minör kanama, 28’inde (%25,7) majör kanama, 19’unda (%17,4) hayatı tehdit edici ve fatal kanama saptandı. Tüm olguların 6’sında (%5,5) mortalite verisine ulaşıldı (Tablo 11).

Tablo 11. Morbidite ve Mortalite Yönünden Olguların Dağılımı

Değişkenler	n=109
Minör Kanama	62 (%56,9)
Majör Kanama	28 (%25,7)
Hayatı Tehdit Edici ve Fatal Kanama	19 (%17,4)
Mortalite	6 (%5,5)

Hayatta kalan grup ile hayatını kaybeden grup arasında, olguların yaş gruplarına göre dağılımları anlamlı farklılık göstermekte olup hayatta kalan gruba göre hayatını kaybeden grupta 65 yaş ve üstü olguların yoğunluğu istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,029$). 80 yaş üstü (ileri yaş) olgular ayrı olarak değerlendirildiğinde ise mortalite istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p=0,002$).

Olgular cinsiyetleri açısından değerlendirildiklerinde mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Aynı zamanda olgular ilaç kullanım süresi, komorbid hastalık varlığı, ilaç kullanım endikasyonları, geliş şikayetleri ve geliş INR düzeylerinin dağılımı yönünden değerlendirildiklerinde mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Mortalitesi olan olguların demografik ve klinik özellikler yönünden dağılımı

Değişkenler	Hayatta (n=103)	Exitus (n=6)	p-değeri
Yaş Grupları			
<65 Yaş	51 (%49,5)	0 (%0)	0,029
≥65 Yaş	52 (%50,5)	6 (%100,0)	
Cinsiyet			
Kadın	53 (%51,5)	3 (%50,0)	1,000
Erkek	50 (%48,5)	3 (%50,0)	
İlaç Kullanım Süresi			
<3 ay	11 (%10,7)	0 (%0)	0,110
3-12 ay	28 (%27,2)	4 (%66,7)	
>12 ay	64 (%62,1)	2 (%33,3)	
Komorbid Hastalık	72 (%69,9)	6 (%100,0)	0,180
İlaç Kullanım Endikasyonları			
AF	36 (%35,0)	3 (%50,0)	0,664
CVO	27 (%26,2)	2 (%33,3)	0,656
ASKH	33 (%32,0)	2 (%33,3)	1,000
DVT	5 (%4,9)	0 (%0)	1,000
PTE	4 (%3,9)	0 (%0)	1,000
Kapak Replasmanı	24 (%23,3)	0 (%0)	0,335
Geliş Şikayetleri			
Ekimoz	40 (%38,8)	1 (%16,7)	0,406
Diş Eti Kanaması	11 (%10,7)	0 (%0)	1,000
Hematuri	12 (%11,7)	0 (%0)	1,000
Hematom	13 (%12,6)	2 (%33,3)	0,191
GİS Kanama	29 (%28,2)	2 (%33,3)	1,000
Geliş INR			
<4	2 (%1,9)	0 (%0)	0,822
4-10	42 (%40,8)	2 (%33,3)	
>10	59 (%57,3)	4 (%66,7)	

Majör kanaması olan grupta cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı fark olup majör kanaması olanlarda erkeklerin yoğunluğu daha fazla idi (p=0,046). Majör kanaması olan grup ile majör kanaması olmayan grup arasında sırasıyla; yaş,

cinsiyet, ilaç kullanım süresi, yandaş hastalık varlığı, ilaç kullanım endikasyonları ve geliş INR düzeylerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Majör kanaması olan olguların demografik ve klinik özellikler yönünden dağılımı

Değişkenler	Kanama Yok (n=62)	Kanama Var (n=47)	p-değeri
Yaş Grupları			
<65 Yaş	31 (%50,0)	20 (%42,6)	0,440
≥65 Yaş	31 (%50,0)	27 (%57,4)	
Cinsiyet			
Kadın	37 (%59,7)	19 (%40,4)	0,046
Erkek	25 (%40,3)	28 (%59,6)	
İlaç Kullanım Süresi			
<3 ay	6 (%9,7)	5 (%10,6)	0,844
3-12 ay	17 (%27,4)	15 (%31,9)	
>12 ay	39 (%62,9)	27 (%57,4)	
Komorbid Hastalık	47 (%75,8)	31 (%66,0)	0,259
İlaç Kullanım Endikasyonları			
AF	22 (%35,5)	17 (%36,2)	0,941
CVO	16 (%25,8)	13 (%27,7)	0,828
ASKH	19 (%30,6)	16 (%34,0)	0,707
DVT	4 (%6,5)	1 (%2,1)	0,388
PTE	3 (%4,8)	1 (%2,1)	0,633
Kapak Replasmanı	14 (%22,6)	10 (%21,3)	0,871
Geliş Şikayetleri			
Ekimoz	32 (%51,6)	9 (%19,1)	<0,001
Diş Eti Kanaması	11 (%17,7)	0 (%0)	0,002
Hematuri	1 (%1,6)	11 (%23,4)	<0,001
Hematom	12 (%19,4)	3 (%6,4)	0,052
GİS Kanama	1 (%1,6)	30 (%63,8)	<0,001
Geliş INR			
<4	0 (%0)	2 (%4,3)	0,178
4-10	25 (%40,3)	19 (%40,4)	
>10	37 (%59,7)	26 (%55,3)	

Minör kanaması olan grupta cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı fark olup minör kanaması olanlarda kadınların yoğunluğu daha fazla idi ($p=0,029$). Minör

kanaması olan grup ile minör kanaması olmayan grup arasında sırasıyla; yaş, cinsiyet, ilaç kullanım süresi, yandaş hastalık varlığı, ilaç kullanım endikasyonları, başvuru nedeni ve geliş INR düzeylerinin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Minör kanaması olan olguların demografik ve klinik özellikler yönünden dağılımı

Değişkenler	Kanama Yok (n=46)	Kanama Var (n=63)	p-değeri
Yaş Grupları			
<65 Yaş	20 (%43,5)	31 (%49,2)	0,554
≥65 Yaş	26 (%56,5)	32 (%50,8)	
Cinsiyet			
Kadın	18 (%39,1)	38 (%60,3)	0,029
Erkek	28 (%60,9)	25 (%39,7)	
İlaç Kullanım Süresi			
<3 ay	5 (%10,9)	6 (%9,5)	0,940
3-12 ay	14 (%30,4)	18 (%28,6)	
>12 ay	27 (%58,7)	39 (%61,9)	
Komorbid Hastalık	30 (%65,2)	48 (%76,2)	0,210
İlaç Kullanım Endikasyonları			
AF	17 (%37,0)	22 (%34,9)	0,827
CVO	12 (%26,1)	17 (%27,0)	0,917
ASKH	15 (%32,6)	20 (%31,7)	0,924
DVT	1 (%2,2)	4 (%6,3)	0,394
PTE	1 (%2,2)	3 (%4,8)	0,637
Kapak Replasmanı	10 (%21,7)	14 (%22,2)	0,952
Geliş Şikayetleri			
Ekimoz	9 (%19,6)	32 (%50,8)	<0,001
Diş Eti Kanaması	0 (%0)	11 (%17,5)	0,002
Hematuri	10 (%21,7)	2 (%3,2)	0,002
Hematom	3 (%6,5)	12 (%19,0)	0,061
GİS Kanama	30 (%65,1)	1 (%1,6)	<0,001
Geliş INR			
<4	2 (%4,3)	0 (%0)	0,173
4-10	18 (%39,1)	26 (%41,3)	
>10	26 (%56,5)	37 (%58,7)	

5. TARTIŞMA

Antikoagulan tedavinin major komplikasyonu kanamadır. Doğrudan ölüme neden olan intrakraniyal kanamalar veya retroperitoneal kanamalar, ya da hospitalizasyon ve kan transfüzyonu gerektiren kanamalar major kanamalar olarak sınıflandırılırlar. Kanama antikoagulan tedavilerin major komplikasyonu olmakla birlikte bu ilaçların tromboembolik hadiseleri azaltmaktaki faydaları da göz ardı edilemez (7,8). VTE tedavisi sırasında %2-3 oranında major kanama görülmektedir ve bu hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite %33'tür. Hastaların yaklaşık yarısı doğrudan kanamaya bağlı komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (9). Bu çalışmada oral antikoagulan kullanımına bağlı kanama komplikasyonları ile başvuran ve yatırılarak takibi gereken hastalarda yaş, cinsiyet ve ilaç kullanım miktarı gibi faktörlerin yan etkiler üzerindeki etkisi, bireysel ve çevresel faktörlerin saptanması, ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi ve kanama olaylarında mortalite ve morbiditeye etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Varfarine bağlı kanama komplikasyonları açısından bilinen en önemli risk faktörü tedavi yoğunluğu ve INR düzeyidir. Endikasyondan bağımsız olarak, orta yoğunluklu varfarin tedavisi (INR 2.0-3.0) ile yüksek yoğunluklu varfarin tedavisi (INR>2.5-3.0) karşılaştırıldığında çalışmalar, orta yoğunluklu tedavinin kanama riskini belirgin olarak azalttığını göstermiştir (110,117,143). Bu nedenle prostetik kalp kapağı endikasyonu haricinde varfarinin diğer bir çok endikasyonu için orta yoğunluklu (INR 2.0-3.0) tedavi hedefi önerilmektedir (119,120). Hylek ve arkadaşları, özellikle INR>4.0 değerinde, INR'deki her bir birimlik artışın, intrakraniyal kanama riskini iki kat arttırdığını saptamışlardır (139). Bu çalışmada prostetik kalp kapakları dışındaki endikasyonlar için INR>4.0 düzeyi, prostetik kalp kapağı olanlar için ise INR>4.5 düzeyi supratherapötik aralık olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda takip edilen olguların büyük çoğunluğu (107/109, %98) başvuru esnasında supratherapötik INR değerlerine sahipken, 2 hasta ise (%2) terapötik INR

aralığında kanama problemi yaşamıştı. Kanama komplikasyonları nedeniyle takip edilen olgulara ilaç kullanım endikasyonları açısından bakıldığında %35,8'i atriyal fibrilasyon (AF), %32,1'i aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKH), %26,6'sı serebrovasküler olay (SVO), %22,0'si prostetik kalp kapağı, %4,6'sı PTE, %3,7'si DVT nedeniyle varfarin kullanılmaktaydı (Grafik 1). İlaç kullanım endikasyonları ile mortalite verileri karşılaştırıldığında endikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

60 yaş üstü hastalarda yaş ilerledikçe terapötik INR aralığını sağlamak için gerekli ilaç miktarı azalmaktadır. Bu durumun yaşla birlikte varfarin klirensindeki azalmaya bağlı olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (111,146). Loebstein ve arkadaşları, altmış beş yaş üzeri terapötik INR aralığındaki hastaların varfarin dozunun, elli yaşındakilere göre ortalama 2.8 ± 0.8 mg (%12) azaldığını göstermişlerdir (147). Bu çalışmada, 65 yaş üstü hastaların, 65 yaş altı hastalara göre kullandığı ortalama varfarin dozunun 0,13 mg/gün (%3) daha düşük olduğu saptandı. Önceki çalışmalar ile karşılaştırıldığında bizim çalışma grubumuzdaki hastalarda varfarin doz ihtiyacının daha az oranda olmakla birlikte benzer biçimde yaşla birlikte azalmakta olduğu gözlemlendi.

Varfarin dozundaki ihtiyacın yaşlanma ile birlikte azalmasındaki bir diğer etkende yaşlı bireylerdeki komorbid hastalıkların insidansının artmasına bağlı olarak beraber kullanılan ilaçların sayısının artması olabilir (115). Olgular komorbid hastalıklar açısından değerlendirildi ve 78'inde (%71,6) komorbid hastalık eşlik ediyorken, 31'inde (%28,4) komorbid hastalık bulunmuyordu. 65 yaş altı hastaların %62'sinde en az bir komorbid hastalık eşlik ediyorken, 65 yaş üstü hastaların %79'unda en az bir komorbid hastalık eşlik etmekteydi. 80 yaş üstü hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde bu oran %88'e çıkmaktaydı. Beraber kullanılan ilaçların sayısı da yaşla paralel olarak artmaktaydı.

Fihn ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada minör ve ciddi kanama komplikasyonlarının yaş ile birlikte insidansında anlamlı bir artış saptanmamıştır. Aynı çalışmada hayatı tehdit edici ve fatal kanama olaylarının ise yaşlı hastalarda daha fazla oranda ortaya çıktığı saptanmıştır. Tüm kanama olayları riski açısından

bakıldığında yaşlanma ile birlikte artış görülmemekle birlikte, ileri yaş hastalarda (80 yaş ve üstü) hayatı tehdit edici ve fatal kanama olaylarının dört kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (137). Bizim çalışmamızda da hayatı tehdit edici ve fatal kanama olayları yaş gruplarına göre anlamlı farklılık göstermekte olup hayatta kalan gruba göre hayatını kaybeden grupta 65 yaş ve üstü olguların yoğunluğu istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,029$). 80 yaş üstü olgular ayrı olarak değerlendirildiğinde ise mortalite istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p=0,002$).

İntrakranyal kanama varfarin tedavisi alan hastalardaki en tehlikeli komplikasyondur. Kısa dönemde ölüm riski yüksektir ve ciddi nörolojik defisitlere neden olabilir. Atrial fibrilasyonu olan hastalarda varfarin tedavisi iskemik stroke riskini belirgin düzeyde azaltmaktadır. Çalışmalar göstermektedir ki ileri yaş hastalarda tüm nedenlere bağlı kanama artmamakla birlikte fatal ve hayatı tehdit edici kanama oranları özellikle ileri yaş ile birlikte artmaktadır. Tedavi yoğunluğu ve INR düzeyi ile kanama ciddiyeti arasındaki ilişki tartışmalıdır. Ancak INR >4.0 üzerinde intrakranyal kanama riskinin artması, INR arttıkça hayatı tehdit eden kanama ve fatal kanama risklerinin arttığını düşündürmektedir (139). Bizim çalışmamızda major kanama geçiren hastaların %40,3'ünün INR değeri 10'un altında saptanırken, %59,7'sinin INR >10 olarak saptandı. Hayatı tehdit eden kanaması olan olguların %47,4'ünün INR si 10'un altında saptanırken, %52,6'sının ise INR >10 olarak tespit edildi. Fatal kanaması olan olgular için bu oran sırasıyla %33,3 ve %66,7 olarak tespit edildi. Sonuç olarak INR >10 olmasının kanama ciddiyeti ile ilişkili olabileceği düşünülebilir fakat kanama üzerine etkili olan ileri yaş, eşlik eden komorbid hastalıklar, kanama riskini arttıran diğer antitrombotik ilaçların kullanımı gibi diğer kuvvetli faktörlerin varlığı nedeniyle INR düzeyinin tek başına mortalite üzerinde etkili faktör olarak değerlendirilmemesi gerektiği göz ardı edilmemelidir.

Varfarin tedavisi altında kanamaya neden olabilecek birçok risk faktörü tanımlanmıştır fakat kanama riski altındaki hastaları gruplandırmak mümkün olmamaktadır. Varfarine bağlı kanama riskini belirlemek için Byeth ve arkadaşlarının geliştirdiği skorlama sisteminde (OBRI: Outpatient Bleeding Risk Index) 65 yaş üstünde olmak, geçirilmiş stroke, geçirilmiş gastrointestinal kanama ve

hastada mevcut akut MI, hematokrit <30 , kreatinin $>1,5$ mg/dl ve DM kriter olarak kabul edilmiştir ve hastalar bu indeks üzerinden değerlendirilmiştir (144). Birçok çalışmada 65 yaş ve üstü olmak bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (148-150). Bizim çalışmamızda kanama komplikasyonları nedeniyle takip edilen olguların %46,8'i 65 yaş altında, %53,2'si ise 65 yaş ve üzerindedir. Hayatı tehdit edici ve fatal kanama olayları yaş gruplarına göre anlamlı farklılık göstermekte olup hayatta kalan gruba göre hayatını kaybeden grupta 65 yaş ve üstü olguların yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0,029$). 80 yaş üstü olgular ayrı olarak değerlendirildiğinde ise mortalite istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p=0,002$). Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler; kas kütlesi, vücut sıvılarının dağılımı, gastrointestinal motilite, hepatik mikrozomal enzim aktivitesi, hepatik kütle, splanknik kan akımı ve renal fonksiyonlarda gözlenen azalmalar, yaşlılarda ilaçların farmakokinetiği ve eliminasyonunu olumsuz yönde etkilemektedir (115). Yaşlanmayla birlikte komorbid hastalık insidansının artması nedeniyle polifarmasi artmaktadır (111,115). Olgular komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde %71,6'sında komorbid hastalık eşlik ediyorken, %28,4'ünde komorbid hastalık bulunmuyordu. 65 yaş altı hastaların %62'sinde en az bir komorbid hastalık eşlik ediyorken, 65 yaş üstü hastaların %79'unda en az bir komorbid hastalık eşlik etmekteydi. 80 yaş üstü hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde bu oran %88'e çıkmaktaydı. Beraber kullanılan ilaçların sayısı da yaşla paralel olarak artmaktaydı. Sonuç olarak ileri yaş varfarine bağlı kanama olaylarında bağımsız bir risk faktörü olmakla birlikte yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerin ve artan komorbid durumlarında göz önünde bulundurulması gerektiği görülmektedir.

Bazı çalışmalar varfarin kullanan hastalarda kanama olaylarının kadın cinsiyette daha fazla oranda görüldüğünü göstermiş olup diğer bazı çalışmalar bu bulguyu desteklememiştir (66). Nekkanti ve arkadaşlarının yaptığı 235 hastalık bir çalışmada varfarin ile ilişkili kanamayı kadın cinsiyette daha sık oranda (%60,65) tespit edilmiştir (157). Garcia ve arkadaşlarının yapmış olduğu 4,616 hastalık bir çalışmada ise 70 yaş üstü hastalarda varfarinin 5 mg/günlük başlangıç dozunun kadın hastaların %82'sinde, erkek hastaların ise %65'inde yeterli olduğu belirtilmiştir (158). Bizim çalışmamızda olguların ($n=109$), 56'sı kadın (%51,4) ve 53'ü erkek

(%48,6) hastadan oluşmaktaydı. Her iki cinsiyet birbirine yakın oranda kanama olayı yaşamıştı. Olgular cinsiyetleri açısından değerlendirildiklerinde mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Fakat hastalar kanama ciddiyeti açısından değerlendirildiklerinde majör kanaması olan grup ile majör kanaması olmayan grup arasında cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı fark olup, majör kanaması olanlarda erkeklerin yoğunluğu daha fazla idi ($p=0,046$). Minör kanaması olan grup ile minör kanaması olmayan grup arasında cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı fark olup minör kanaması olanlarda ise kadınların yoğunluğu daha fazla idi ($p=0,029$). Ayrıca, minör kanaması olan grupta ekimoz ve diş eti kanaması nedeniyle başvuranların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla, hematüri ve gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle başvuranların oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$). Sonuç olarak varfarin tedavisi altında kanama gelişme riski açısından her iki cins arasında anlamlı fark olmayıp kanama ciddiyeti ve şiddeti açısından bakıldığında erkeklerde major ve hayatı tehdit edici kanama istatistiksel olarak daha yüksek oranda görülmekteydi.

Atriyal fibrilasyonlu hastaları TESVO'dan primer ve sekonder korumada varfarin en etkili ilaç olarak kabul edilmektedir. Shireman ve arkadaşları, yaşlı AF hastaları için geliştirdikleri risk stratifikasyonu modeline göre, diyabet ve anemi varlığının varfarine bağlı kanama riskini arttırdığını iddia etmişlerdir (150). Beyth ve arkadaşlarının geliştirdikleri risk modelinde ise 65 yaş üstünde olmak, geçirilmiş stroke, geçirilmiş gastrointestinal kanama ve mevcut MI, hematokrit <30 , kreatinin $>1,5$ mg/dl ve DM kriter olarak kabul edilmiştir ve hastalar bu indeks üzerinden değerlendirilmiştir ve bu özelliklerin varfarine bağlı kanama riskini arttırdıkları gösterilmiştir (144). Bizim çalışmamızda ise hastalarda en sık hipertansiyon (%50,5) eşlik ederken, ikinci sıklıkta diabetes mellitus (%22,0), üçüncü sıklıkta ise kalp hastalıkları (%13,8) gelmekteydi. Hastalar hepatik yetmezlik, pnömoni, anemi ve malignite açısından irdelendi fakat hastaların çok az bir kısmında saptandı. Mevcut bulgular hipertansiyon, diyabet ve kalp hastalıklarının varfarine bağlı kanama açısından risk faktörü olduklarını göstermektedir. Major kanama, hayatı tehdit edici ve fatal kanamanın belirtilen komorbiditelere sahip olgularda daha fazla görülmesi bu hastalıkların sadece kanama riskinde artışa değil aynı zamanda kanamanın ciddiyeti üzerine de olumsuz etkileri olduğunu düşündürmektedir.

Antikoagulan tedavi altındaki bir hasta için kanama açısından kümülatif risk tedavinin süresi ile doğrudan ilişkilidir. Bazı çalışmalar göstermektedir ki kanama tedavinin erken dönemlerinde daha sık oranda gözlenmektedir (117,143,151). Landefeld ve arkadaşları, tedavinin ilk birinci ayındaki major kanama frekansının (%3), ilk bir yıl içindeki sonraki aylara oranla (%0,8) daha yüksek olduğunu; major kanama olaylarının ilk bir yıldan sonra ise frekansının iyice düştüğünü (%0,3) göstermişlerdir (151). Farklı olarak bazı çalışmalar ise varfarin ile tedavi süresi uzadıkça (1 yılın üstünde), kanama komplikasyonlarının insidansının arttığını göstermektedir (117,152). Bizim çalışmamızda ortalama varfarin kullanım süreleri açısından bakıldığında olguların çoğu ilacı bir yıldan uzun süredir (%60,6) kullanırken, ikinci sırada 3 ay ile 1 yıl arasında kullananlar (%29,4), üçüncü sırada ise 3 hafta ile 3 ay arasında kullananlar (%10,1) gelmekteydi. Bir yıldan uzun süredir ilaç kullanan hastalarda kanama komplikasyonlarının daha fazla olmasının tedavi süresi uzadıkça kanamaya neden olabilecek faktörler ile karşılaşma olasılığının artmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

İlaçların bir kısmı varfarinin klirensini azaltarak antikoagulan etkisini potansiyelize ederken, bazı ilaçlar varfarinin klirensini artırarak antikoagulan etkisini azaltırlar. Aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), yüksek doz penisilin ve moksalaktamlar trombosit fonksiyonlarını inhibe ederek varfarin ilişkili kanamalarda artışa neden olurlar. Aspirin ve NSAİİ birlikte kullanımı ayrıca gastrik erozyon ve üst gastrointestinal sistem kanamalarında artışa neden olurlar (112,113). Aspirin, yaygın olarak kullanımı ve uzun etki süresi nedeniyle de oldukça önemlidir (110). Çalışmamızda aspirin kullanımı ile diğer ilaçların kullanımını (NSAİİ, antibiyotik, PPI ve diğerleri) karşılaştırarak kanama üzerindeki etkilerini değerlendirdik.

Yapılan birçok çalışma, varfarin ile birlikte aspirin tedavisi alan hastaların kanama riskinin, ortalama INR 1,5-2,0 değerlerinde bile arttığını göstermiştir (117,153). CARS (Coumadin-Aspirin Reinfarction Study) çalışmasında, 80 mg/gün aspirin ile birlikte 3 mg/gün düşük doz varfarin tedavisi (INR<2,0) alan hastalarda spontan major kanama frekansının iki kat arttığı gösterilmiştir (153). Bizim çalışmamızda da kanama nedeniyle takip edilen olguların %22'si (24/109) aspirin

kullanmaktaydı. Aspirin kullanımının ülserojenik etkisi nedeniyle en çok üst gastrointestinal sistem kanamasına neden olduğu bilinmektedir. Delaney ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada varfarin ile birlikte aspirin kullanan hastalarda en sık kanama odağının üst gastrointestinal sistem olduğu gösterilmiştir (154). Takip edilen olguların %43,1'inde (47/109) major kanama tespit edilmiş olup, 47 olgunun 28'inde (%59,6) üst gastrointestinal sistem kanaması tespit edildi. Hayatı tehdit edici ve fatal kanama ile başvuran olguların ise %73,7'sinde üst gastrointestinal sistem kanaması mevcuttu. Üst gastrointestinal sistem kanaması geçiren olgularda aspirin kullanımını %44,8 (13/29) olup üst gastrointestinal sistem kanaması olmayan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,001$). Bu bulgular ile aspirinin üst gastrointestinal sistem kanaması riskinin arttığı, varfarinin ise kanama şiddeti ve ciddiyeti üzerine olumsuz yönde etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Knijff-Dutmer ve arkadaşları, varfarine bağlı kanama ile gelen hastaların %12'sinde kanama öncesinde NSAİİ kullanımı olduğunu ve bu ilaçların kanama riskini 5,8 kat arttırdığını saptamışlardır (155). Bizim çalışmamızda ise herhangi bir nedene bağlı kanama olayları ile başvuran olguların %20,2'si (22/109) NSAİİ kullanmaktaydı. NSAİİ grubu ilaçların varfarinin antikoagulan etkisi ve protrombin zamanı ile ilgili etkileşimlerinin olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle NSAİİ grubu ilaç kullananlardaki kanama komplikasyonlarının GİS kanama ile ilişkisi tahmin edilebilirken, diğer kanama komplikasyonları ile olan ilişkisinde diğer risk faktörlerine de dikkat etmek gerekmektedir (117). Danimarka'da yapılan bir çalışmada NSAİİ kullananlarda GİS kanama riskinin normal popülasyondan 3,6 kat daha fazla olduğunu, antikoagulanlar ile birlikte NSAİİ kullanımının ise GİS kanama riskini 11 kat arttırdığı gösterilmiştir (156). Çalışmamızda NSAİİ kullanan 22 olgunun 16'sında (%72,7) ilk geliş şikayeti üst GİS kanama olarak saptandı. Üst GİS kanaması olan grupta NSAİİ kullanımını %72,7 olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). Transfüzyon ihtiyacı olan olguların %59'unda (23/39) üst GİS kanama şikayeti mevcuttu. Sonuç olarak çalışmamızda üst GİS kanama ile başvuran tüm olguların %75,9'unda (22/29) varfarin ile birlikte son dönemde aspirin ve/veya NSAİİ kullanımı mevcuttu ve transfüzyon ihtiyacı

gerektiren, major, hayatı tehdit edici ve fatal kanamalar bu grupta daha fazla oranda görülmekteydi.

Diyetteki K vitamini, filokinon denen bitkisel bir materyal türevidir. Yeşil yapraklı sebzeleri fazlaca tüketenlerde ve K vitamini içeren destek ürünleri kullananlarda olduğu gibi, K vitamininin diyetle alınmasının artması, varfarinin antikoagulan etkisini yarışmalı olarak azaltır. Antibiyotik ve damar içi sıvı tedavisi alan, yağ malabsorbsiyonu olan hastalarda diyetle yeterli K vitamini alınmaması ise varfarinin etkisini artırır (112). Diyetle yapılan bazı değişiklikler varfarin metabolizmasını etkileyerek kanama riskini arttırabilir (110). Çalışmaya alınan olgular retrospektif olarak değerlendirilmiş olup yapılan geriye dönük taramalarda diyet alışkanlıkları ile ilgili yeterli veri girişi olmaması nedeniyle diyet alışkanlıkları istatistiksel olarak değerlendirilmeye alınamamıştır ve çalışmamız bu yönüyle eksik kalmaktadır.

Sonuç olarak tedavi yoğunluğu ve INR düzeyi, yaş, cinsiyet, antikoagulan tedavinin kullanım süresi ve ilaç etkileşimleri varfarine bağlı kanama olaylarının sıklığı ve ciddiyeti üzerine değişik düzeylerde etki göstermektedir. Oral antikoagulan kullanan hastalarda major kanama olayları erkek cinsiyette daha fazla görülmekte birlikte mortalite açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. İleri yaş mortalite açısından risk faktörü olup 65 yaş ve üstü hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek tespit edilmiştir. Kanama olayları antikoagulan tedavilerin major komplikasyonu olmakla birlikte bu ilaçların tromboembolik hadiseleri azaltmaktaki faydaları da göz ardı edilemez. Bu sebeple antikoagulan tedavide kullanılan varfarinin izlem ve takiplerinde belirtilen risk gruplarında daha dikkatli olunmalıdır.

6. ÖZET

Giriş ve Amaç: Venöz tromboemboli (VTE), Derin ven trombozu (DVT) ve Pulmoner emboliyi (PE) kapsayan bir terimdir. VTE sık görülen bir hastalıktır; kesin insidansı bilinmemekle birlikte Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansı yıllık 250.000-900.000 yeni vaka olarak hesaplanmaktadır. Varfarin 1954 yılında klinik kullanıma girmiştir ve günümüze kadar VTE'nin tedavisinde lisans alabilmiş tek oral ajandır. Kanama antikoagulan tedavilerin major komplikasyonu olmakla birlikte bu ilaçların tromboembolik hadiseleri azaltmaktaki faydaları da göz ardı edilemez. Bu çalışmada oral antikoagulan kullanımına bağlı kanama komplikasyonları üzerinde etkili bireysel ve çevresel faktörlerin saptanması, ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi ve kanama olaylarında mortalite ve morbiditeye etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Dahiliye Servisi'nde Ocak 2007-Aralık 2010 tarihleri arasında varfarin kullanımına bağlı kanama komplikasyonları ile başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi. Analizlerde SPSS programı kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizi Pearson'un Ki-kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-kare testiyle değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 109 hasta ($n=109$) demografik özellikleri ve kanama için risk faktörleri açısından değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda hastalar Fihn kriterlerine göre "minör kanamalı", "major kanamalı" ve "hayatı tehdit edici ve fatal kanamalı" olmak üzere üç gruba ayrıldı (112). 56'sı kadın (%51,4) ve 53'ü erkek (%48,6) hastadan oluşmaktaydı. Hastaların %53,2'si 65 yaş ve üzerindedir. 65 yaş ve üstü olgularda mortalite istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). Olgular cinsiyetleri açısından değerlendirildiklerinde mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Bununla birlikte majör kanamalar erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti

($p<0,05$). İlaç kullanım endikasyonları ile mortalite verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Major kanama, hayati tehdit edici ve fatal kanaması olan olgularda gastrointestinal sistem kanaması sık görüldü ve bu hastalarda aspirin ve NSAİİ kullanımını yüksek oranda saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Varfarin kullanımına bağlı kanama komplikasyonu olan olgularda 65 yaş ve üstü olanlarda mortalite daha yüksek tespit edilmiş olup, cinsiyet ve ilaç kullanım endikasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Venöz tromboembolizm, oral antikoagulan ilaçlar, varfarin, kanama.

7. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Objectives: Venous thromboembolism (VTE) is a term that encompasses both deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolus (PE). VTE is a common disorder; although there are remaining uncertainties about its precise incidence, it accounts for at least 250.000-900.000 incident cases per annum in the United States. Warfarin has entered clinical use in 1954 and up to now for treatment of VTE, a single oral agent able to get license. Although bleeding is the major side effect of anticoagulant therapy, it should not be considered in isolation of potential benefit, *ie*, reduction in thromboembolism. In this study, bleeding complications associated with the use of oral anticoagulant effect on the determination of individual and environmental factors, to determine drug interactions, and bleeding events was to investigate the factors affecting mortality and morbidity.

Materials and Methods: In this study, patients presenting with bleeding complications due to warfarin use were analyzed retrospectively at Emergency Service of Internal Medicine of Ankara Numune Training and Research Hospital between January 2007-December 2010. SPSS program was used for the analyzes. Pearson's chi-square or Fisher's exact Chi-square test was used for the statistical analysis of the data. $p < 0.05$ was considered statistically significant for the results.

Results: 109 patients ($n=109$) were evaluated for demographic characteristics and risk factors for bleeding. As a result of evaluation, patients divided into three groups according to the criteria of Fihn ‘‘minor bleeding’’, ‘‘major bleeding’’ and ‘‘life-threatening and fatal bleeding’’(112). 56 female (51.4%) and 53 males (48.6%) consisted of patients. 53.2% of patients were over 65 years of age. 65 years and older patients has higher mortality significantly ($p < 0,05$). The patients evaluated in terms of gender, no statistically significant difference in mortality was detected ($p > 0,05$). However, major bleeding was significantly higher in males than females ($p < 0,05$). Indications for drug use when compared with the mortality data no statistically

significant difference was detected ($p>0,05$). Gastrointestinal bleeding was frequently observed in patients with major bleeding and life-threatening and fatal bleeding and these patients had high rates of aspirin and NSAID use ($p<0,05$).

Conclusion: Warfarin-related bleeding complications in patients with a higher mortality in over the age of 65 and sex and drug use indications did not differ significantly.

Keywords: Venous thromboembolism, oral anticoagulant drugs, warfarin, bleeding.



8. KAYNAKLAR

- 1- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:370 –372.
- 2- Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Ridker PM. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;360: 1851–1861.
- 3- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008; 133(suppl): 454S–545S.
- 4- Oger E; EPI-GETBP Study Group and Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost.* 2000;83: 657–660.
- 5- Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med.* 1990;322:428–432.
- 6- Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT): Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet.* 1996;348:423– 428.
- 7- Levine MN, Raskob G, Hirsh J. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. *Chest* 1986; 89(suppl): 15S–25S
- 8- Levine MN, Raskob G, Hirsh J. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. *Chest* 1989; 95(suppl): 26S–35S

- 9- Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E, Ruiz-Gimenez N, Guijarro R, Marchena PJ, Monreal M. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100:789–796.
- 10- Eczacıbaşı-Zentiva İlaç Sanayi. Coumadin 25 tablet 5 mg ve 10 mg; Mart 2006-Mart 2008, IMS verisi.
- 11- Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood* 2005; 106:2605.
- 12- Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008; 359:938.
- 13- Watson SP. Collagen receptor signaling in platelets and megakaryocytes. *Thromb Haemost* 1999; 82:365.
- 14- Leger AJ, Covic L, Kuliopulos A. Protease-activated receptors in cardiovascular diseases. *Circulation* 2006; 114:1070.
- 15- Kahn ML, Zheng YW, Huang W, et al. A dual thrombin receptor system for platelet activation. *Nature* 1998; 394:690.
- 16- Clemetson KJ. Platelet GPIb-V-IX complex. *Thromb Haemost* 1997; 78:266.
- 17- López JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 1998; 91:4397
- 18- Savage B, Saldívar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell* 1996; 84:289.
- 19- Shattil SJ, Kashiwagi H, Pampori N. Integrin signaling: the platelet paradigm. *Blood* 1998; 91:2645.
- 20- Collier BS, Shattil SJ. The GPIIb/IIIa (integrin α IIb β 3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. *Blood* 2008; 112:3011.
- 21- Hodivala-Dilke KM, McHugh KP, Tsakiris DA, et al. Beta3-integrin-deficient mice are a model for Glanzmann thrombasthenia showing placental defects and reduced survival. *J Clin Invest* 1999; 103:229.

- 22- Kroll MH, Schafer AI. Biochemical mechanisms of platelet activation. *Blood* 1989; 74:1181.
- 23- Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation* 1998; 98:1164.
- 24- Harrison P, Savidge GF, Cramer EM. The origin and physiological relevance of alpha-granule adhesive proteins. *Br J Haematol* 1990; 74:125.
- 25- Reinhardt C, von Brühl ML, Manukyan D, et al. Protein disulfide isomerase acts as an injury response signal that enhances fibrin generation via tissue factor activation. *J Clin Invest* 2008; 118:1110.
- 26- Cho J, Furie BC, Coughlin SR, Furie B. A critical role for extracellular protein disulfide isomerase during thrombus formation in mice. *J Clin Invest* 2008; 118:1123.
- 27- Kojima H, Newton-Nash D, Weiss HJ, et al. Production and characterization of transformed B-lymphocytes expressing the membrane defect of Scott syndrome. *J Clin Invest* 1994; 94:2237.
- 28- Hansson K, Stenflo J. Post-translational modifications in proteins involved in blood coagulation. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2633.
- 29- Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood* 1999; 93:1798.
- 30- Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17 th Edition
- 31- Mann KG, Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Butenas S. Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36:108.
- 32- Camire RM, Bos MH. The molecular basis of factor V and VIII procofactor activation. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1951.
- 33- Vandendries ER, Hamilton JR, Coughlin SR, et al. Par4 is required for platelet thrombus propagation but not fibrin generation in a mouse model of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:288.

- 34- Jesty J, Spencer AK, Nemerson Y. The mechanism of activation of factor X. Kinetic control of alternative pathways leading to the formation of activated factor X. *J Biol Chem* 1974; 249:5614.
- 35- Osterud B, Rapaport SI. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74:5260.
- 36- Rosing J, van Rijn JL, Bevers EM, et al. The role of activated human platelets in prothrombin and factor X activation. *Blood* 1985; 65:319.
- 37- Sims PJ, Wiedmer T, Esmon CT, et al. Assembly of the platelet prothrombinase complex is linked to vesiculation of the platelet plasma membrane. Studies in Scott syndrome: an isolated defect in platelet procoagulant activity. *J Biol Chem* 1989; 264:17049.
- 38- Toti F, Satta N, Fressinaud E, et al. Scott syndrome, characterized by impaired transmembrane migration of procoagulant phosphatidylserine and hemorrhagic complications, is an inherited disorder. *Blood* 1996; 87:1409.
- 39- Bächli E. History of tissue factor. *Br J Haematol* 2000; 110:248.48- Mandal SK, Pendurthi UR, Rao LV. Cellular localization and trafficking of tissue factor. *Blood* 2006; 107:4746.
- 40- Mandal SK, Pendurthi UR, Rao LV. Cellular localization and trafficking of tissue factor. *Blood* 2006; 107:4746.
- 41- Konigsberg W, Kirchhofer D, Riederer MA, Nemerson Y. The TF:VIIa complex: clinical significance, structure-function relationships and its role in signaling and metastasis. *Thromb Haemost* 2001; 86:757.
- 42- Mann KG, Nesheim ME, Hibbard LS, Tracy PB. The role of factor V in the assembly of the prothrombinase complex. *Ann N Y Acad Sci* 1981; 370:378.
- 43- Tracy PB, Giles AR, Mann KG, et al. Factor V (Quebec): a bleeding diathesis associated with a qualitative platelet Factor V deficiency. *J Clin Invest* 1984; 74:1221.
- 44- Kane WH, Lindhout MJ, Jackson CM, Majerus PW. Factor Va-dependent binding of factor Xa to human platelets. *J Biol Chem* 1980; 255:1170.

- 45- Mosesson MW. The roles of fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol* 1992; 29:177.
- 46- Greenberg CS, Achyuthan KE, Fenton JW 2nd. Factor XIIIa formation promoted by complexing of alpha-thrombin, fibrin, and plasma factor XIII. *Blood* 1987; 69:867.
- 47- Pittman DD, Kaufman RJ. Proteolytic requirements for thrombin activation of anti-hemophilic factor (factor VIII). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:2429.
- 48- Naito K, Fujikawa K. Activation of human blood coagulation factor XI independent of factor XII. Factor XI is activated by thrombin and factor XIa in the presence of negatively charged surfaces. *J Biol Chem* 1991; 266:7353.
- 49- Sun Y, Gailani D. Identification of a factor IX binding site on the third apple domain of activated factor XI. *J Biol Chem* 1996; 271:29023.
- 50- Marcum JA, McKenney JB, Rosenberg RD. Acceleration of thrombin-antithrombin complex formation in rat hindquarters via heparinlike molecules bound to the endothelium. *J Clin Invest* 1984; 74:341.
- 51- Mammen EF. Antithrombin: its physiological importance and role in DIC. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24:19.
- 52- Esmon CT, Esmon NL, Harris KW. Complex formation between thrombin and thrombomodulin inhibits both thrombin-catalyzed fibrin formation and factor V activation. *J Biol Chem* 1982; 257:7944.
- 53- Dutt T, Toh CH. The Yin-Yang of thrombin and activated protein C. *Br J Haematol* 2008; 140:505.
- 54- Kalafatis M, Bertina RM, Rand MD, Mann KG. Characterization of the molecular defect in factor VR506Q. *J Biol Chem* 1995; 270:4053.
- 55- Bajaj MS, Birktoft JJ, Steer SA, Bajaj SP. Structure and biology of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost* 2001; 86:959.
- 56- Broze GJ Jr, Warren LA, Novotny WF, et al. The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VII-tissue factor complex also inhibits factor Xa: insight into its possible mechanism of action. *Blood* 1988; 71:335.

- 57- Baugh RJ, Broze GJ Jr, Krishnaswamy S. Regulation of extrinsic pathway factor Xa formation by tissue factor pathway inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273:4378.
- 58- Jesty J, Wun TC, Lorenz A. Kinetics of the inhibition of factor Xa and the tissue factor-factor VIIa complex by the tissue factor pathway inhibitor in the presence and absence of heparin. *Biochemistry* 1994; 33:12686.
- 59- Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 2001; 98:2980.
- 60- Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:10417.
- 61- Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116:4.
- 62- Smith WL. The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochem J* 1989; 259:315.
- 63- Phillips DR, Conley PB, Sinha U, Andre P. Therapeutic approaches in arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1577.
- 64- Clarke RJ, Mayo G, Price P, FitzGerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med* 1991; 325:1137.
- 65- Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002.
- 66- Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Trombolytic Therapy. *Chest*, 2004; (3 Suppl):204S-233S.
- 67- Burhan Ferhanoğlu. Hemostaz bozuklukları. In: Hasan Yazıcı, Vedat Hamuryudan, Abdullah Sonsuz (edt). *Cerrahpaşa İç Hastalıkları (1. baskı). İstanbul Medikal*, 2003: 232-235.

- 68- 68-Yüksel Pekçeken. Tromboz ve antitrombotik tedavi. In: Klinik Hematoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, 2003: 393-404
- 69- Robert I. Handin. Bleeding and Thrombosis. In: Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine (16th ed). McGraw-Hill, 2005: 337-343
- 70- Bosson JL, Labarere J, Sevestre MA, et al. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in subacute care facilities: a multicenter cross-sectional study of risk factors, prophylaxis, and prevalence. Arch Intern Med, 2003; 163:2613-2618.
- 71- Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. Br J Haematol 2010; 149:824.
- 72- Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. J Am Coll Cardiol 2010; 56:1.
- 73- Dickson, BC. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. Univ Toronto Med J 2004; 81:166.
- 74- Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol 2008; 143:180.
- 75- Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. Pathophysiol Haemost Thromb 2003; 33:455.
- 76- Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). Thromb Haemost 1997; 77:444.
- 77- Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G-->A20210 gene variant. Ann Intern Med 1998; 129:89.
- 78- Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. Ann Intern Med 2003; 138:128.

- 79- Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood* 2008; 112:19.
- 80- Simioni P, Tormene D, Tognin G, et al. X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med* 2009; 361:1671.
- 81- van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23:2655.
- 82- Cortelezzi A, Moia M, Falanga A, et al. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *Br J Haematol* 2005; 129:811.
- 83- Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21:722.
- 84- Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004; 164:1653.
- 85- Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343:1846.
- 86- White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90:446.
- 87- Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331:1601.
- 88- Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008; 117:93.
- 89- Gary E. Raskob, Russel D. Hull, Graham F. Pineo. Venous thrombosis. In: Ernest Beutler, Marshall A. Lichtman, Barry S. Coller, Thomas J. Kipps, Uri Seligsohn (eds). *Williams Hematology* (6th ed). McGraw-Hill, 2001:1735-1741
- 90- Steven R. Dietcher. Antiplatelet, anticoagulant, and fibrinolytic therapy. In: Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jameson (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed). McGraw-Hill, 2005: 687-690.

- 91- Bosson JL, Labarere J, Sevestre MA, et al. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in subacute care facilities: a multicenter cross-sectional study of risk factors, prophylaxis, and prevalence. *Arch Intern Med*, 2003;163:2613-2618.
- 92- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004;126:388S-400S.
- 93- American College of Chest Physicians. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease. ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. *Chest*, 1998;113(2):499-504.
- 94- Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. *Circulation*, 2004; 110:IV-13-IV-19.
- 95- Harvey D. White, Bernard J. Gersch, Lionel H. Opie, Antithrombotic agents: Platelet inhibitors, anticoagulants, and fibrinolytics. In: Lionel H. Opie, Bernard J. Gersch (eds). *Drugs for the heart* (6th ed.) Elsevier Saunders, 2005: 297-303.
- 96- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Disease. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*, 2002;106:388-391.
- 97- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *Br Med J*, 2002;324:71-86.
- 98- Reed MD, Bell D. Clinical pharmacology of bivalirudin. *Pharmacotherapy*, 2002;22:105S-111S.
- 99- Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST segment elevation acute coronary syndromes; a systemic overview. *JAMA*, 2004: 292:89-96.

- 100- Weitz JI, Hudoba M, Massel D, et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990; 86:385.
- 101- Tsuda Y, Szewczuk Z, Wang J, et al. Interactions of hirudin-based inhibitor with thrombin: critical role of the IleH59 side chain of the inhibitor. *Biochemistry* 1995; 34:8708.
- 102- Greinacher A, Eichler P, Albrecht D, et al. Antihirudin antibodies following low-dose subcutaneous treatment with desirudin for thrombosis prophylaxis after hip-replacement surgery: incidence and clinical relevance. *Blood* 2003; 101:2617.
- 103- Greinacher A, Völpel H, Janssens U, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. *Circulation* 1999; 99:73.
- 104- Eichler P, Friesen HJ, Lubenow N, et al. Antihirudin antibodies in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin: incidence, effects on aPTT, and clinical relevance. *Blood* 2000; 96:2373.
- 105- Huhle G, Hoffmann U, Song X, et al. Immunologic response to recombinant hirudin in HIT type II patients during long-term treatment. *Br J Haematol* 1999; 106:195.
- 106- Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Bivalirudin. *Thromb Haemost* 2008; 99:830.
- 107- Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007; 100:1419.
- 108- Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3:103.
- 109- Huel NH, Nar H, Priepke H, et al. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *J Med Chem* 2002; 45:1757.

- 110- Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004; 126 (3 suppl):204S-233S.
- 111- Sam Schulman. Oral anticoagulation. In: Ernest Beutler, Marshall A. Lichtman, Barry S. Collier, Thomas J. Kipps, Uri Seligsohn (eds). *Williams Hematology* (6th ed). McGraw-Hill, 2001:1777-1792.
- 112- Ansell J, Hirsh J, Poller L, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. The Pharmacology and Management of Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133; 160S-198S.
- 113- Anne M. Holbrook, MD, PharmD, MSc, FRCPC; Jennifer A. Pereira, MSc; Renee Labiris, PhD; Heather McDonald, MSc; James D. Douketis, MD, FRCPC; Mark Crowther, MD, MSc, FRCPC; Philip S. Wells, MD, FRCPC. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions, *Arch Intern Med*. 2005;165:1095-1106.
- 114- FDA official web-site. New labeling information for warfarin. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/009218s105lblv2.pdf>
- 115- Akan P, Erdinçler D, Tezcan V, Beğler T. Drug use in elderly. *Trukish Journal of Geriatrics*. 1999;2:33-38
- 116- Samsa GP, Matchar DB. Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: a literature review and commentary with implications for design of randomized trials of patient self-management. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9:283-292.
- 117- Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Anthitrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004; 126(3 Suppl):287S-310S
- 118- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2003;42:1633-1652

- 119- Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. *Chest*, 2004;126:457S-482S.
- 120- Vink R, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, et al. The optimal intensity of vitamin K antagonists in patients with mechanical heart valves: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2003;42:2042-2048.
- 121- Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 1994;154:1449-1457.
- 122- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004;126:429S-456S.
- 123- AFFIRM Investigators. First antiarrhythmic drug substudy. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:1425-1434.
- 124- Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004;126:513S-548S.
- 125- Al-Khadra AS, Salem DB, Rand WM, et al. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 1993;22:1004-1009
- 126- EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study group: Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet*, 1993;342:1255-1262.
- 127- Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism etiology (LITE study). *Arch Intern Med*, 2002;162 (10):1182-9.
- 128- Deitcher SR, Kesler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2006;12(4):389-96

- 129- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2003;349(7):631-9.
- 130- Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al for the PREVENT investigators. Long-term low intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*,2003;348:1425-1434.
- 131- Khamashta ML, Cuadrado M J, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-997.
- 132- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349:1133-1138.
- 133- Bauer KA. Coumarin-induced skin necrosis. *Arch Dermatol* 1993; 129:766.
- 134- Teepe RG, Broekmans AW, Vermeer BJ, et al. Recurrent coumarin-induced skin necrosis in a patient with an acquired functional protein C deficiency. *Arch Dermatol* 1986; 122:1408.
- 135- Haran MZ, Lichman I, Berebbi A, et al. Unbalanced protein S deficiency due to warfarin treatment as a possible cause for thrombosis. *Br J Haematol* 2007; 139:310.
- 136- Rauh G, Spengel FA. Blue toe syndrome after initiation of low-dose oral anticoagulation. *Eur J Med Res* 1998; 3:278.
- 137- Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Menikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med*, 1996;124:970-973
- 138- White RH, McKittrick T, Takakuwa J, Callahan C, McDonnell MB, Fihn SD. Management and prognosis of life threatening bleeding during warfarin therapy. National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Arch Intern Med*,1996;156:1197-1201.
- 139- Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*,1994;120:897-902.

- 140- ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Am Coll Cardiol*, 2006;48:1-148.
- 141- Pengo V, Legnani C, Noventa F, et al on behalf of the ISCOAT study group. Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding: a multicenter inception cohort study. *Thromb Haemost*, 2001;85:418-422.
- 142- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*, 2005;165:1095-1106.
- 143- Fihn SD, McDonnell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. *Ann Intern Med*, 1993;118:511-520.
- 144- Byeth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*, 1998; 105:91-99.
- 145- Gage B, Yan Yan, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*, 2006;151:713-719.
- 146- Mungall D, White R. Aging and warfarin therapy. Annual Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Intern Med* 1992; 117:878-879
- 147- Loebstein R, Yonath H, Peleg D, et al. Interindividual variability in sensitivity to warfarin-Nature or nurture? *Clin Pharmacol Ther*. 2011;70(2):159-64.
- 148- Aspinall SL, DeSanzo BE, Trilli LE, Good CB. Bleeding risk index in an anticoagulation clinic. *J Gen Intern Med*, 2005;20:1008-1013.
- 149- Wells PS, Forgie MA, Simms M, et al. The outpatient bleeding risk index; validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 2003;163:917-920.
- 150- Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest*. 2006 Nov;130(5):1390-6.

- 151- Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144-152.
- 152- Kucher N, Castellanos LR, Quiroz R, Koo S, Fanikos J, Goldhaber SZ. Time trends in warfarin-associated hemorrhage. *Am J Cardiol*, 2004;94:403-406.
- 153- Coumadin-Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet*, 1197;350: 389-396.
- 154- Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ*. 2007;177(4):347-51.
- 155- Knijff-Dutmer EAJ, Schut G, Van der Haar MAFJ. Concomitant coumarin-NSAID therapy and risk of bleeding. *Ann Pharmacother*, 2003;37:12-16.
- 156- Mellemkjaer L, Blot WJ, Sorensen HT, et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol*, 2002;53:173-181.
- 157- Nekkanti H, Mateti UV, Vilakkathala R, Rajakannan T, Mallayasamy S, Padmakumar R. Predictors of warfarin-induced bleeding in a South Indian cardiology unit. *Perspect Clin Res*. 2012 Jan-Mar; 3(1): 22–25.
- 158- Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Clinical Practice: Implications for Safer Anticoagulation in the Elderly Population. *Chest* 2005;127;2049-2056.

9. EK

TEZ BAŞVURU DEĞERLENDİRME FORMU

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
TEZ BAŞVURU DEĞERLENDİRME FORMU

Başvuru Numarası: 186/2011

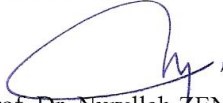
Araştırma Protokolü Adı: ANEAH Acil Dahiliye Servisinde oral antikoagülan kullanımına bağlı komplikasyonlar nedeniyle yatan hastaların değerlendirilmesi


Tez danışmanı: Uzm. Dr. Engin Sennaroğlu


Tez sahibi: Dr. Fatih Eren

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	VAR	YOK
	Klinik şef onaylı ön yazı	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Bilimsel Araştırma Başvuru Formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Araştırma protokolü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	İlgili diğer klinikler için birimler onayı	NA	<input type="checkbox"/>
	Hasta ve kontrol grubu için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	İKU Kılavuzunun okunduğuna dair imzalanmış belge	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tez çalışması veya tez dışı klinik araştırma bütçe formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Hasta Takip Formu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Yan Etki İzlem Formu	NA	<input type="checkbox"/>
	Helsinki Deklarasyonu'nun imzalanmış kopyası	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Sorumlu araştırmacı ile yardımcı araştırmacıların özgeçmişleri	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Tarih: 15/06/2011	Karar No: 2011-186
	Hastanemiz 4. Dahiliye Kliniği asistanı Dr. Fatih Eren'in sorumluluğunda yapılması planlanan, yukarıda başvuru bilgileri verilen 186/2011 no'lu araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler incelenmiştir. Araştırmanın bilimsel ve etik açıdan uygulanabilir olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.	


Prof. Dr. Nurullah ZENGİN
(Başkan)


Prof. Dr. Adil ERYILMAZ
(Başkan yrd.)


Doç. Dr. Sınan AYDOĞDU
(Üye)


Doç. Dr. Adem ÖZKARA
(Üye)


Doç. Dr. Ahmet Deniz BELEN

(Üye)


Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU

(Üye)