

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ KARDİYOLOJİ POLİKLİNİĞİNE  
BAŞVURAN VE WARFARİN KULLANAN HASTALARIN BİLGİ  
DÜZEYLERİ VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. MAİDE AKAY ÇİFTÇİ**

DANIŞMAN  
PROF. DR. TAMER EDİRNE

**DENİZLİ - 2019**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ KARDİYOLOJİ POLİKLİNİĞİNE  
BAŞVURAN VE WARFARİN KULLANAN HASTALARIN BİLGİ  
DÜZEYLERİ VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. MAİDE AKAY ÇİFTÇİ**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. TAMER EDİRNE**

**DENİZLİ – 2019**

Prof. Dr. Tamer EDİRNE danışmanlığında Dr. Maide AKAY ÇİFTÇİ tarafından yapılan "Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniğine Başvuran ve Warfarin Kullanan Hastaların Bilgi Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler" başlıklı tez çalışması 06/11/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Tamer EDİRNE

ÜYE: Doç. Dr. Aysun ÖZŞAHİN

ÜYE: Doç. Dr. Sebahat GÜCÜK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

13. Ocak 2020  
Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, aile hekimliği felsefesini benimsememde yol gösterici olan ve tez dönemimde emeğini, desteğini, hoşgörüsünü ve sabrını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Tamer EDİRNE'ye;

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübesiyle destek, hoşgörü ve sabır gösteren sevgili Doç. Dr. Aysun ÖZŞAHİN'e;

Sahadaki tecrübelerini bizimle paylaşan, sınav dönemimde desteğini esirgemeyen sevgili Dr. Öğr. Üyesi Nilüfer EMRE' ye;

Birlikte çalıştığımız, iyi ve kötü günleri hep birlikte geçirdiğimiz tüm mesai arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini her zaman üzerimde hissettiğim, varlıklarına şükrettiğim, bana kendimi her zaman çok şanslı hissettiren sevgili anneme, babama ve canım ablama;

Hayatımı paylaştığım, güzel ve zorlu tüm anlarımda yanımda olan sevgili eşim Ekrem ÇİFTÇİ'ye ve bu zorlu süreci benimle birlikte anne karnında yaşayan, birkaç ay sonra dünyaya gelecek olan canım oğlum Ege ÇİFTÇİ' ye;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VIII
TABLolar DİZİNİ .....	X
ÖZET .....	XII
İNGİLİZCE ÖZET .....	XIII
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Hemostaz.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Koagulasyon Testleri.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3. Antikoagulan ilaçlar.....</b>	<b>8</b>
<b>2.3.1. Heparin.....</b>	<b>8</b>
<b>2.3.1.1. Heparin Dozaj.....</b>	<b>9</b>
<b>2.3.1.2. Heparinin Endikasyonları.....</b>	<b>9</b>
<b>2.3.1.3. Heparin Kontraendikasyonları.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3.1.4. Heparin Yan Etkileri.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin.....</b>	<b>12</b>
<b>2.3.3. Warfarin.....</b>	<b>13</b>
<b>2.3.3.1. Warfarin Tarihçesi.....</b>	<b>13</b>
<b>2.3.3.2. Warfarinin Etki Mekanizması.....</b>	<b>14</b>

2.3.3.3. Warfarinin Farmakokinetik ve Farmakodinamiği.....	15
2.3.3.4. Warfarin Kullanım Endikasyonları.....	15
2.3.3.5. Warfarin Tedavisinin İzlemi.....	18
2.3.3.6. Warfarin Tedavisinin Başlangıcı .....	19
2.3.3.7. Warfarin Tedavisinin INR ye Göre Doz Ayarı.....	19
2.3.3.8. Warfarin Etkisinin Geri Döndürülmesi.....	21
2.3.3.9. Warfarinin Yan Etkileri.....	24
2.3.3.10. Warfarin Kontraendikasyonları.....	26
2.3.3.11. Warfarinin Rölatif Kontraendikasyonları.....	27
2.3.3.12.Cerrahi Uygulanacak Hastalarda Warfarin Tedavisinin Düzenlenmesi.....	
2.3.3.13. Warfarin Tedavisi Üzerine Etkili Faktörler.....	29
2.3.3.14. Warfarinin Besin Etkileşimleri.....	30
2.3.3.15. Warfarinin İlaç Etkileşimleri.....	33
2.3.3.16. Warfarin Direnci.....	36
2.3.4. Yeni Oral Antikoagulanlar.....	36
2.4. Atrial Fibrilasyon.....	39
2.5. Venöz Tromboemboli ve Pulmoner Embolisi Olan Hastalarda Yönetim	43
2.6. Protez Kalp Kapağı Olan Hastalarda Yönetim.....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	50
4. BULGULAR .....	54
5. TARTIŞMA .....	70
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	92

**KAYNAKLAR .....95**

**EKLER**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ACCP:** American Collage of Chest Physicians

**ADP:** Adenozin di fosfat

**AF:** Atriyal Fibrilasyon

**AKA:** Antikoagulan Knowledge Assesment

**APTZ:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

**AT:** Antitrombin

**COX-2:** Siklooksigenaz 2

**CYP:** Sitokrom

**DİK:** Dissemine İnvasküler Koagulasyon

**DVT:** Derin Ven Trombozu

**DMAH:** Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

**GGCX:** Gamaglutamil karboksilaz

**Gp:** Glikoprotein

**HCII:** Heparin Kofaktör II

**HIT:** Heparin İlişkili Trombositopeni

**HITT:** Heparin İlişkili Trombositopeni ve Tromboz

**HMWK:** Düşük Molekül Ağırlıklı Kininojen

**HT:** Hipertansiyon

**INR:** İnternational Normalized Ratio

**ISI:** Uluslararası duyarlılık indeksi

**IU:** Uluslararası Birim

**İv:** İnvaziyon



**MI:** Miyokard infarktüsü

**NSAİ:** Nonsteroid Anti İnflamatuar

**OAK:** Oral Antikoagulanlar

**PCC:** Protrombin Kompleks Konsantresi

**PE:** Pulmoner Emboli

**PK:** Prekallikrein

**PF 4:** Trombosit Faktörü 4

**PZ:** Protrombin Zamanı

**TDP:** Taze Donmuş Plazma

**TF:** Doku Faktörü

**TTP:** Trombotik Trombositopenik Purpura

**TTR:** Terapötik Aralıkta Geçen Süre

**UFH:** Unfraksiyone Heparin

**VKORC:** Vitamin K Epoksit Redüktaz

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

**VKA:** Vitamin K antagonistleri

**VTE:** Venöz Tromboemboli

**VWF:** Von Willebrand Faktörü

**YOAK:** Yeni Nesil Oral Antikoagulanlar

## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

<b>Tablo 1:</b> HIT tanısında 4T skorlaması.....	12
<b>Tablo 2:</b> Warfarin endikasyonları, tedavi süresi ve hedef INR aralığı.....	18
<b>Tablo 3:</b> INR' yi 2,0-3,0 aralığında tutmak için önerilen doz değişiklikleri.....	20
<b>Tablo 4:</b> Kanaması olan warfarin tedavisi alan hastaların yönetimi.....	23
<b>Tablo 5:</b> PCC doz ayarı.....	24
<b>Tablo 6:</b> Kanaması olmayan, INR yüksekliği olan hastaya yaklaşım.....	24
<b>Tablo 7:</b> Besinlerdeki fillakinon oranları .....	32
<b>Tablo 8:</b> Sitokrom p450 sistemi üzerinden warfarini etkileyen ilaçlar.....	34
<b>Tablo 9:</b> Warfarinin etkinliğini arttıran ilaçlar.....	35
<b>Tablo 10:</b> Warfarinin etkinliğini azaltan ilaçlar.....	36
<b>Tablo 11:</b> Modifiye EHRA semptom skalası.....	40
<b>Tablo 12:</b> CHA2DS2VASc skorlaması .....	41
<b>Tablo 13:</b> Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması.....	46
<b>Tablo 14:</b> Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması.....	46
<b>Tablo 15:</b> Hastaların Sosyodemografik Özellikleri .....	54
<b>Tablo 16:</b> Katılımcıların kronik hastalık ve operasyon öyküsü.....	55
<b>Tablo 17:</b> Katılımcıların warfarin dışı ilaç kullanım durumu .....	56
<b>Tablo 18:</b> Warfarin dışı ilaç kullanımı olan hastaların kullandıkları ilaç sayısı.....	56
<b>Tablo 19:</b> Katılımcıların warfarin kullanım nedenleri.....	57
<b>Tablo 20:</b> Warfarin kullanım özelliklerine göre hastalar.....	58
<b>Tablo 21:</b> Warfarin hakkında bilgi alan hastaların bilgi kaynakları.....	59
<b>Tablo 22:</b> Aile hekimine warfarin kullanım durumunu danışma ve warfarinle ilgili bilgi talep etme durumu.....	60

<b>Tablo 23:</b> Katılımcıların INR düzeylerinin terapötik aralıkta olma durumu.....	60
<b>Tablo 24:</b> Hastaların verdikleri doğru yanıt sayısı.....	61
<b>Tablo 25:</b> Total bilgi düzeyine göre hastaların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması.....	62
<b>Tablo 26:</b> Total bilgi düzeyine göre hastaların kronik hastalık durumu ve warfarin kullanma özelliklerinin karşılaştırılması .....	64
<b>Tablo 27:</b> Total bilgi düzeyine göre aile hekimine danışma durumunun karşılaştırılması.....	66
<b>Tablo 28:</b> Total bilgi düzeyi yeterli olan hastaların son başvurularındaki INR değerlerinin terapötik aralığa göre dağılımı.....	67
<b>Tablo 29:</b> Bilgi düzeyi soruları ve doğru cevaplanma oranları.....	67

## ÖZET

### **Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniğine Başvuran ve Warfarin Kullanan Hastaların Bilgi Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler**

DR. MAİDE AKAY ÇİFTÇİ

Warfarin tedavisi, çeşitli tromboembolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaların tedavi uyumu, tedaviyle ilgili bilgi düzeyleri, eşlik eden hastalıkları, beraberinde kullandıkları ilaçlar, tükettikleri gıdaların içeriğindeki K vitamini miktarı gibi birçok faktör etkin ve güvenli antikoagülan tedaviyi etkiler. Bu çalışmanın amacı, Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniği' ne başvuran ve warfarin kullanan hastaların bilgi düzeylerini belirlemek, sosyodemografik özellikleri ve tedavi uyumları ile warfarin hakkındaki bilgi düzeylerini karşılaştırmaktır.

Çalışmamız tanımlayıcı tipte kesitsel bir araştırmadır. Araştırmamıza Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğinde warfarin tedavisi altında olup, INR kontrolü için başvuran 202 hasta dahil edilmiştir. Katılımcılara ilki sosyodemografik özellikleri, ilaç kullanım özellikleri ve tedavi uyumunu sorgulayan, ikincisi hastaların warfarin hakkında bilgi düzeyini değerlendiren iki adet anket formu uygulanmıştır.

Çalışmaya 96 kadın, 106 erkek olmak üzere toplamda 202 hasta dahil edilmiştir. Hastaların çoğunluğu 61 yaş ve üzerinde bulunmuştur. Hastaların sadece % 9,4' ü 20 soruluk bilgi düzeyi anketinde 15 soru ve üzerine doğru cevap verebilmiştir. Hastaların eğitim durumu, meslek, gelir-gider durumu ve yaşadığı yer ile total bilgi düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Warfarin hakkında bilgi alma, düzenli INR testi yaptırma ve doz kaydı tutma, INR doz aralığını bilme durumu ve antikoagülan tedavi kontrolü ile total bilgi düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Hastaların, warfarin hakkındaki bilgileri yetersiz olarak saptanmıştır. Warfarinin ilaç, diyet etkileşimi ve potansiyel yan etkileri konularında hastaların eğitime ihtiyaçları olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler : Warfarin, antikoagülan, tedavi, hasta eğitimi

## SUMMARY

### **Knowledge Level and Affecting Factors of Patients Who applied to Pamukkale University Cardiology Polyclinic and Taking Warfarin**

DR. MAİDE AKAY ÇİFTÇİ

Warfarin therapy is widely used for the prevention and treatment of various thromboembolic diseases. Many factors, such as compliance of patients, knowledge of treatment, concomitant diseases, concomitant medications, and the amount of vitamin K in the foods they consume, affect effective and safe anticoagulant therapy. The aim of this study was to determine the level of knowledge of the patients who applied to Pamukkale University Cardiology Polyclinic and to use warfarin and to compare their sociodemographic characteristics and treatment compliance with the information about warfarin.

Our study is a descriptive cross-sectional study. The study included 202 patients who were under warfarin treatment at Cardiology outpatient clinic of Pamukkale University Medical Faculty Hospital for INR control. Two questionnaires were administered to the participants, first questioning sociodemographic characteristics, drug use characteristics and treatment compliance, and second, assessing the level of knowledge of patients about warfarin.

A total of 202 patients, 96 females and 106 males, were included in the study. The majority of patients were 61 years or older. Only 9.4% of the patients were able to answer 15 questions on the 20-level knowledge level questionnaire. Significant relationship was found between the educational status, occupation, income and expenditure status, place of residence and total knowledge levels. There was a significant relationship between total knowledge levels and information about warfarin, regular INR test and dose record keeping, knowing the INR dose range, and anticoagulant treatment control.

Patients' knowledge of warfarin was found to be insufficient. Warfarin has been shown to need training in drug, dietary interaction, and potential side effects.

Keywords: Warfarin, anticoagulant, treatment, patient education

# 1. GİRİŞ

## 1.1. PROBLEMİN TANIMI VE ÖNEMİ

Arteriyel ve venöz tromboz, dünyada mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Arteriyel tromboz, miyokard infarktüsü (MI) ve iskemik inme yol açarken, venöz tromboz ise derin ven trombozu (DVT) ve ölümcül olan kronik pulmoner hipertansiyona yol açan kronik pulmoner embolinin (PE) önemli nedenidir. Primer korumada, sigara içme, hipertansiyon, abdominal obezite, fiziksel hareketsizlik ve uygun olmayan beslenme alışkanlıkları gibi değiştirilebilir risk faktörleri üzerine yapılan müdahalelerle olumlu sonuçlar elde edilmesine rağmen birçok kişi hala tromboembolizme bağlı klinik sorunlar yaşamaktadır. Bu nedenle morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önleme ve tedaviye yönelik farmakolojik bir yaklaşım gerekmektedir. Neredeyse 70 yıldır, heparinler (fraksiyone olmayan heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparinler) ve K vitamini antagonistleri, tromboembolik hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu geleneksel antikoagülanların sınırlamalarından dolayı son 15 yıldır yeni antikoagülan çalışmaları yapılmaktadır ve pıhtılaşma kaskadının farklı basamaklarını özellikle aktive edilmiş faktör X ve trombini hedef alan yeni oral antikoagülanlar geliştirilmiştir (1,2,3).

Warfarin, karaciğerde K vitaminine bağlı olarak üretilen pıhtılaşma faktörlerinden II, VII, IX, X sentezini önleyerek koagülasyonun gecikmesine neden önemli bir ilaç grubudur (4). Warfarin 1950 li yıllardan beri çeşitli hastalık durumlarında, protez kalp kapağı, atrial fibrilasyon, pulmoner emboli, inme, akut miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı, venöz tromboembolisi olan hastalarda koruyucu ve tedavi edici olarak kullanılmaktadır (1,5).

Warfarin alan hastaların izlemleri için laboratuvarlar arasında standartize edilmiş International Normalized Ratio (INR) kullanılmaktadır (5). INR etkin aralıkta tutulduğunda warfarin oldukça etkili ve güvenli bir ilaçtır. Hastaların genetik faktörleri, tedavi uyumları, tedaviyle ilgili bilgi düzeyleri, eşlik eden hastalıkları, beraberinde kullandıkları ilaçlar, tükettikleri gıdaların içeriğindeki K vitamini miktarı gibi birçok faktör etkin ve güvenli antikoagülan tedaviyi etkiler. Bu sebeplerle warfarin kullanımı sürekli izlem gerektirmektedir.

Warfarinin ilaç ve gıda etkileşimlerinin incelendiği çalışmalarda warfarinin çok sayıda ilaç ve gıda ile etkileşimi gösterilmiştir (6). K vitaminin pıhtılaşma sistemi üzerine etkileri bilinmektedir. Bu yüzden hastalar K vitamini açısından zengin gıdalar hakkında bilgilendirilmelidir. Beslenmeden bu gıdaların tamamen çıkarılması önerilmemektedir, düzenli ve istikrarlı beslenme alışkanlığının sürdürülmesi, dolayısıyla K vitamini alımındaki geniş değişikliklerden kaçınılmasının daha uygun olacağı belirtilmiştir (7).

Warfarin ile tedavi sırasında terapötik dozun ayarlanması kişiden kişiye farklılıklar göstermektedir. Yapılan araştırmalarda bir çok gen polimorfizminin warfarini etkilediği bulunmuştur. Bu yüzden warfarin tedavisi bireyselleştirilmelidir (8,9).

Warfarin tedavisine bağlı komplikasyonlar nedeniyle doktor başvurusu azımsanmayacak kadar yüksektir. Ülkemizde acil serviste yapılan bir çalışmada warfarine bağlı kanama nedeniyle acil servise başvuru oldukça yüksek bulunmuştur (10). Bununla birlikte warfarini etkin dozda kullanmayıp embolik komplikasyonlarla başvuran hasta sayısı da oldukça yüksektir.

Warfarinin, ilaç ve gıda etkileşimleri, kişinin ek hastalıklarından, gen polimorfizmlerinden etkilenmesi, kişiye özel doz yanıt eğrisinin olması, terapötik aralığın üzerine çıkıldığında kanama, subterapötik değerde ise trombotik komplikasyonlarla ilişkili olması nedeniyle tedavisi ve izlemi oldukça zordur.

Hastalarla ilk temas noktası olan biz aile hekimlerinin ve tüm hekimlerin warfarin tedavisi ve takipleri hakkında bilgi sahibi olması gerekmektedir. Hekimlerin warfarinin ilaç ve gıda etkileşimi, ilaç kullanım özellikleri, ilaca bağlı komplikasyonlar hakkında hastaların her başvurularında bilgilendirilmeleri gerektiğini düşünüyoruz. Aile hekimleri tarafından verilecek eğitimler, dağıtılacak broşürler ve hastaların izlemi sırasında yapılacak bilgilendirmeler ile hastaların warfarin hakkındaki bilgi seviyesi, ilaç uyumları ve tıbbi tavsiyelere bağlılıkları geliştirilebilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEMOSTAZ

Hemostaz, kanın zarar görmüş damar duvarlarında tutulması ve kanamayı önlemeye yönelik bir mekanizmadır. Damarda oluşan travma sonucu başlar. Birbiriyle bağlantılı çoklu fazları içerir. Hemostatik sistem vasküler endotel, pıhtılaşma kaskadı ve fibrinolitik sistem arasındaki denge ile sağlanır (11,12). Hemostaz, trombositlerin, plazma pıhtılaşma basamaklarının, fibrinolitik proteinlerin, kan damarlarının ve sitokin mediatörlerinin etkileşimlerine bağlı olarak meydana gelen karmaşık bir mekanizmadır. Doku yaralanması üzerine, hemostatik mekanizma, damar bileşenlerindeki zararları kapatmak için, bol miktarda vasküler ve ekstravasküler reseptör kullanır (12).

Hemostaz, pıhtılaşma kaskadının yaralanmayı takiben kan kaybını sınırlamak için vasküler hasarı kapattığı normal bir durumdur. Tromboz ise pıhtılaşma sisteminin damar lümeni içinde tetiklendiği ve kan pıhtısı oluşumuna yol açan patolojik bir durumdur. Bu durum damar içindeki kan akışını engelleyebilen “trombüs” olarak adlandırılır. Şiddetli tromboz, dokuya kan akışını engelleyerek iskemiye ve doku ölümüne neden olabilir (14).

Hemostaz primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır.

Primer hemostaz; zedelenmeden sonra çok kısa süre içinde meydana gelir. Vasküler yaralanma sonucu vazospazm; von Willebrand faktörünün aracılık ettiği trombosit adezyonu, geçici trombosit tıkaçı oluşumuna yol açan trombosit aktivasyonu ve agregasyonu primer hemostaz olarak adlandırılır. Kapiller, arterioller ve venüller gibi ufak çaplı damarlardaki kanamanın durdurulmasında önemli rol oynar. Primer hemostaz bozuklukları, damar duvarındaki anormallikler veya değişken şiddette kanamaya neden olabilecek trombositlerin kalitatif / kantitatif kusurlarından kaynaklanır. İlaç reaksiyonları, septisemiler, Ehler Danlos sendromu, Henoch-Schönlein purpurası, amiloidoz, B12 eksikliği, aplastik anemi, lösemi, immun trombositopenik purpura, sistemik lupus eritematozus, HIV, kinidin, heparin, Bernard Soluer sendromu, Glanzman trombositopenisi, aspirin, NSAİ, masif kan transfüzyonu primer hemostatik bozukluklara örnek verilebilir (15,16).



Sekonder hemostaz ise; plazma koagülasyon sisteminin aktivasyonunu içerir. Pıhtılaşma faktörleri belirli bir sıra ile aktive olur, fibrin birikimi ve stabilizasyonu ile son bulur. Fibrin, primer hemostatik tıkaçı güçlendirir ve damar çeperindeki defektin yeniden kanamasını önler. Bu reaksiyon büyük damarlar için önemlidir. Travmadan saatler ve günler sonra oluşabilecek kanamaları önlemede etkilidir. Sekonder hemostatik bozuklar ise doğuştan veya edinsel pıhtılaşma faktör eksikliklerdir (16).

Tersiyer hemostaz; fibrin pıhtının plazminojen aktivasyonuna bağlı eritilmesidir (12).

Hemostaz mekanizmaları sırasıyla kan damarlarında vazokonstriksiyon, geçici trombosit tıkaçı oluşturulması, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu sonucu pıhtı oluşumu ve fibröz dokunun pıhtı içine büyümesiyle damardaki defektin kalıcı olarak kapatılmasıdır (13).

Vazokonstriksiyon, kan damarlarında yaralanma veya hasar olduğunda meydana gelir. Bu reaksiyon yaklaşık 30 dakika içinde yanıtlanabilir (12).

Trombosit tıkaçı oluşturulması:

Vazokonstriksiyonun ardından açığa çıkan kollajen trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonunu tetikler.

Trombosit adezyonu:

Membran reseptörleri ve absorbe edilen plazma proteinleri arasındaki etkileşimler sonucu oluşur. Trombosit membran reseptörleri, tirozin kinaz reseptörleri, integrinler, lösin bakımından zengin reseptörler dahil olmak üzere ikili fosfolipit tabakaları arasına gömülmüş Gp reseptörleri ile zenginleştirilmiştir. Trombosit adezyonuna trombosit membranındaki Gp Ib-IX'a bağlanan von Willebrand Faktörü (vWF) aracılık eder. vWF, yara bölgelerinde diğer faktörlere, özellikle de faktör VIII'e bağlanan yapışkan protein görevi gören bir glikoproteindir (12). Trombositler dokulardaki kollagene ve vWF' e tutunular.

Trombosit aktivasyonu:

Yapışan trombositler degranülasyona uğrar ve serotonin, trombosit aktive edici faktör ve ADP içeren sitoplazmik granülleri salıverir. Bu maddeler trombositlerde

önceden oluşmuş depo granüllerden ya da membran fosfolipidlerinden denovo sentezlenerek sekrete edilirler. Trombosit granüllerindeki içerikler; trombositlerin aktivasyonu, agregasyonu ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna yol açar. Trombositler GpIIbIIIa adlı membran reseptörlerinin yaralı bölgeye adezyonunu aktive etmek için psödopodal forma dönüşürler (12).

#### Trombosit agregasyonu:

Trombosit agregasyonu, trombositler aktive edildiğinde başlar, vWF veya fibrinojene bağlanan GpIIbIIIa reseptörünü tetikler. GpIIbIIIa trombosit agregasyonu için gereklidir. Aktive edilmiş her trombosit, psödopodlarını genişletir, kümelenir ve agregate olur. ADP reseptörü, agregasyona yardımcı olarak trombositlerde tespit edilebilecek bir ADP reseptörü ailesi (P2Y1 ve P2Y12) ile bağlantılıdır. P2Y1 reseptörleri, trombosit şekil değişikliklerini ve trombosit agregasyonunu uyarmada yardımcı olur (12). Bu basamaklar sonucunda oluşan trombosit tıkaçı stabilize edilmelidir.

#### Koagülasyon kaskadının aktivasyonu sonucu pıhtı oluşumu:

Plazma pıhtılaşma kaskadı, sınırlı proteoliz yoluyla zimojenlerin (enzimlerin etkisiz öncüleri) aktivasyonunu içeren bir dizi reaksiyondan oluşur. Elde edilen enzimler katalitik olarak aktif serin proteazlardır, ancak düşük enzimatik aktiviteye sahiptirler (14). Koagülasyonu başlatan iki yol vardır. Birincisi yarada açığa çıkan kollajen (intrinsik yol, kontakt aktivasyon yolu) ile, ikincisi yaradan salgılanan doku faktörü (ekstresek yol, doku faktörü yolu) ile başlar.

#### Ekstresek yol:

Plazmanın tetiklenmek için “dışsal” bir şeyle temas etmesi gerektiği için dışsal yol denir (14). Ayrıca FIII (doku faktörü) ile başladığı için doku faktörü yolu olarak da adlandırılır. Doku faktörü (TF,FIII) faktör VII'ye bağlanır ve FVII yi aktive eder. Aktive edilmiş faktör VII (faktör VIIa) proteoliz yoluyla faktör X ve faktör IX'u da aktive eder. FIX, FIXa ya, FX FXa ya dönüştürülür. Bu iki faktör aktivitelerini gerçekleştirmek için membran proteinlerine bağlanırlar(FIXa, FVIIIa ile ve fXa, fVa ile bağlanır). Aktive olan FXa, FV ile birleşerek protrombinin trombine dönüşümünü sağlar (12, 14).

İntrensek yol:

Koagülasyonun intrinsek yada kontakt fazının başlangıcında, damar hasarlandığında subendotelial dokudaki kollajene düşük molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) yapışır. HMWK e'de prekallikrein (PK) yapışır ve bu sayede prekallikrein kallikreine dönüşür yani aktive olur. Kallikreinde F XII'nin (Hageman faktör) aktifleşmesinde rol oynar. Aktive olan FXIIa, FXI'i enzimatik olarak aktive eder. Aktive faktör XIa yine enzimatik etki ile faktör IX'u aktive eder. Faktör IX (Faktör IXa), Faktör X'in (Faktör Xa) aktivasyonuna yol açan kofaktör aktive edici Faktör VIII (Faktör VIIIa) ile bağlanır ve ikisi tenase kompleksi oluştururlar. Tenase kompleks FX u aktive eder ve FXa ya dönüştürür. FX ve sonrası ortak yoldur (12,14).

Ortak yol:

Aktive edilmiş Faktör Xa, aktive edilmiş Faktör V'e (Faktör Va) ve kalsiyuma bağlanır ve protrombini trombine dönüştüren bir protrombinaz kompleksi oluşturur. Trombin, bir kofaktör ve katalizör görevi görür ve yukarıda belirtilen proteolitik yolların çoğunun aktivitesini artırır (12,14). Trombin fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlar.

Fibrin tıkaçının oluşumu:

Pıhtılaşma kaskadı içindeki son adımdır. Fibrinojenin fibrin ağını polimerleştiren ve çapraz bağlı bir fibrin pıhtısı oluşumu ile sonlanan fibrin monomerlerine dönüştürülmesini içerir. Bu reaksiyonda trombin rol oynar. Ayrıca trombin oluşumu fibrin moleküllerinin çapraz bağlanmasını ve fibrinin stabilizasyonunu uyaran faktör XIII (faktör XIIIa) ü aktive eder (13,15). Böylece fibröz doku pıhtı içine büyüyerek damardaki defekt kalıcı olarak kapatılır.

Fibrinoliz:

Fibrinolitik sistem, pıhtı boyutunu sınırlamaya dolayısıyla trombohemorajik dengeyi sağlamaya yönelik sistemdir. Hageman faktör fragmanları, üriner plazminojen aktivatörü veya ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü fibrinolitik sistemin aktivatörleridir (15). Aktive trombositler iç aktin ve miyosin fibrillerini hücre iskeletlerinde kasarak pıhtı hacminin büzülmesine neden olur. Doku plazminojen aktivatörü ve ürokinaz endotelial hücrelerden diffüze olurlar ve plazminojeni

plazmine çevirirler. Plazmin fibrin polimerlerini küçük parçalara ayırır ve kan akışı yeniden sağlanmış olur (13).

Hiperkoagulasyon, hemostatik kaskat kanamayı kontrol altına almak için koruyucu bir mekanizmadır. Fakat bazen bu kaskadın fazla aktivasyonu sonucu iskemiye hatta infarkta yol açan patolojik trombüsler oluşabilir. Hiperkoagulabilite Antifosfolipid antikor sendromu, Faktör 5 Leiden mutasyonu, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Protrombin gen mutasyonu sonucu oluşabilir (13,15).

Hipokoagulasyon, hemostatik kaskadın herhangi bir bileşeninde kusur olduğunda etkisiz hemostaz sonucu, kanama bozukluğu ve hayatı tehdit edici kanamalar oluşabilir. Örneğin; Von Willebrand Faktör Hastalığı, hemofili, dissemine intravasküler koagülasyon, pıhtılaşma faktör eksiklikleri, trombosit bozuklukları, kollajen vasküler bozukluklar gibi (13,15).

İyatrojenik koagülopati, aspirin, klopidogrel, tikagrelor ve warfarin, heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, rivaroksaban, apiksaban, dabigatran, fondaparinux gibi antikoagülanlar çeşitli hastalıklarda (örneğin, koroner girişim, atriyal fibrilasyon, derin venöz tromboz, pulmoner emboli v.b. durumlarında ) kullanılır. Fakat, uygun olmayan dozaj, tedaviye uyumsuzluk, ilaç etkileşimleri durumunda kanamaya yada tromboza neden olabilir, morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir (13).

## **2.2. KOAGULASYON TESTLERİ**

Protrombin zamanı (PZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ) en sık kullanılan pıhtılaşma testleridir. Bu testler için endikasyonlar hemorajik semptomları olan hastalar, antikoagülan tedavinin izlemi ve rutin preoperatif taramadır.

**Protrombin Zamanı:**

Ekstresek yol ve ortak yolun bozuklukları PZ nin uzamasına neden olur. Yani FII, FVII, FX, protrombin ve fibrinojenin eksikliklerinin saptanmasında kullanılır. Kullanılan kitler FVII eksikliğine ortak yolaktaki (FV, FX, FII ve fibrinojen) faktörlerin eksikliklerine göre daha hassastır. Warfarinde antikoagülasyonunun izlenmesi için PZ kullanılır. FII üzerinden etki eden heparinin teorik olarak PZ'yi uzatması beklenir. Ancak bunu engellemek için heparini nötralize eden maddeler kite

ilave edilir. Faktör eksikliğine, bir veya daha fazla faktörün sentez eksikliğine (karaciğer hastalığı), faktörlerin proteolitik olarak tüketilmesine (DİK), koagülasyon faktörleri veya fosfolipidlere karşı gelişmiş antikor varlığına bağlı olarak PZ uzamış olabilir (16).

#### Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı:

İntrensek yolak ve ortak yolaktaki faktörlerin fonksiyonunu belirlemek için kullanılır. Bu yollardaki faktörlerin eksiklikleri veya onlara karşı gelişmiş antikor varlığında uzamış bulunur. Fraksiyone edilmemiş heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin, antikoagülan etkilerini, son ortak yoldaki trombinin (Faktör II) inhibisyonu ile gösterir. Bu nedenle, APTZ ölçümü ile takip edilirler. DİK, karaciğer hastalığı, masif kan transfüzyonu sonucu uzayabilir. (16)

### **2.3. ANTİKOAGULAN İLAÇLAR**

Antikoagülanlar, pıhtılaşmanın başlamasını veya ilerlemesini önleyebilir veya trombin hedefleyerek fibrin oluşumunu azaltabilir. Doku faktörü/Faktör VIIa kompleksini hedef alan ilaçlar, pıhtılaşmanın başlatılmasını engellerken, Faktör IXa veya Faktör Xa' yı ya da bunların kofaktörleri, Faktör VIIIa ve Faktör Va'yı inhibe edenler, pıhtılaşmanın ilerlemesini engellerler. Son olarak, trombin hedef alan antikoagülanlar fibrin oluşumunu zayıflatırlar.

Antikoagülan ilaçlar; standart (fraksiyone olmamış) heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH), parenteral direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid, K vitamini antagonistleri ve yeni nesil oral antikoagülanlardır (YOAK, rivaroksaban, apiksaban, dabigatran, edoksaban) (4,17,18). Fraksiyone olmayan heparin (UFH), düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH), fondaparinux ve danaparoid, ayrıca doğrudan trombin inhibitörleri hirudin, bivalirudin ve argatroban parenteral antikoagülanlardır (1).

#### **2.3.1. Heparin**

Unfraksiyone heparin (UFH) bir asır önce, 1914 yılında Baltimore'daki John Hopkins'deki tıp öğrencisi Jay McLean tarafından keşfedilip ve 1940'larda klinikte kullanılmaya başlanmıştır (1).

Esas etki mekanizması için heparin antitrombine (AT) bağlanır ve bu kompleks trombin, faktör IIa, faktör IXa, faktör Xa, faktör XIa ve faktör XIIa yı etkisiz hale getirir. Bu mekanizma için heparin moleküllerinin sadece üçte birinde olan AT-bağlayıcı pentasakkarit sekansı gereklidir. Pentasakkarit sekansı içermeyen heparin zincirleri terapötik dozlarda verilse dahi minimal antikogulan etkiye sahiptir. Yüksek konsantrasyonlarda heparin, heparin kofaktör II (HCII) ye bağlanır ve Faktör II yi inaktif hale getirir. Bu etki yüksek konsantrasyon gerektirir ve pentasakkarit sekansından bağımsızdır. Çok yüksek konsantrasyonlarda heparin ise faktör IX a ya bağlanır ve Faktör X un aktivasyonunu inhibe eder. Bu mekanizma AT ve HCII den bağımsızdır (18).

Heparin, AT' e bağlanarak etki ettiği için indirekt trombin inhibitörüdür. Heparin oral olarak emilmez ve bu nedenle parenteral olarak verilmelidir. Tercih edilen iki uygulama yolu, IV infüzyon veya deri altı enjeksiyondur. Heparin APTZ ile izlenir (18). En yüksek plazma aktivitesi parenteral uygulamadan iki ila üç saat sonra ortaya çıkar ve dozlama ve izleme protokolleri, aktive parsiyel tromboplastin süresini (APTZ) normal olarak 1.5 ila 2.5 kat arasında tutmak için altı saatte bir test yapılmasını önerir. Etkisi protamin sülfatla geri döndürülebilir (18). Her 100 Ü heparini, 1 mg protamin sülfat nötralize eder (54). Protamin sülfatın yarı ömrü 2-3 saattir. Hipotansiyon yapabileceğinden parenteral yavaş infüzyon (5mg/dk) önerilir.

### ***2.3.1.1. Heparin Dozaj***

VTE profilaksisinde her 8-12 saatte bir 5000 IU verilir. VTE tedavisi için iv heparin dozu, kilograma göre ayarlanır. 80 ünite/ kg bolus ardından 18 ünite/kg/saat infüzyon şeklinde devam edilir. Ya da 5.000 ünite bolus ve ardından en az 32.000 ünite/gün infüzyon şeklinde uygulanır.

Akut koroner sendromda ise daha düşük dozlar gerekmektedir. Amerikan Kardiyoloji Koleji, 60 ila 70 ünite/kg'lık (en fazla 5.000 ünite) heparin bolusu, ardından kararsız angina ve ST-segment elevasyonlu MI olmayanlar için 12 ila 15 ünite/kg/saat (maksimum 1.000 ünite/saat) infüzyonunu önermektedir (18).

### ***2.3.1.2. Heparinin Endikasyonları***

- Pulmoner tromboemboli ve venöz tromboembolinin profilaksisi ve tedavisinde

- Majör abdomino-torasik cerrahi geçiren hastalarda veya başka nedenlerden dolayı tromboembolik hastalık gelişme riski taşıyan hastalarda postoperatif derin venöz tromboz ve pulmoner embolinin önlenmesi için
- Emboli ile birlikte olan atrial fibrilasyonda
- Akut veya kronik tüketim koagulopatilerinde (dissemine intavasküler koagülasyon)
- Arter ve kalp cerrahisinde embolilerin önlenmesinde
- Periferik arteriyel embolilerin tedavi ve profilaksisinde
- Kan transfüzyonu, ekstrakorporal dolaşım ve diyaliz prosedürlerinde
- Protez kalp kapağı yada romatizmal kapak hastalığında
- İskemik serebrovasküler hastalıkta
- Stabil olmayan angina veya akut miyokard infarktüsünde (19)

#### ***2.3.1.3 Heparinin Kontraendikasyonları***

- Heparin ilişkili trombositopeni (HIT) ve heparin ilişkili trombositopeni ve tromboz (HITT) öyküsü olanlar
- Heparin veya domuz ürünlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık (örneğin, anafilaktoid reaksiyonlar)
- Pıhtılaşma testlerinde bozukluk olanlar
- Kontrolsüz kanama durumu ( DIC hariç)
- Yakın zamanda cerrahi geçirenlerde
- Malign tümörlerde
- Kontrol edilemeyen HT da (19)

#### ***2.3.1.4. Heparinin Yan Etkileri:***

- Kanama en sık karşılaşılan yan etkisidir. Genellikle minör kanamalardır.
- Trombositopeni
- Aşırı duyarlılık reaksiyonları
- Uzun süreli yüksek dozlarda heparin verilmesini takiben osteoporoz
- Sistemik uygulamadan sonra kutanöz nekroz
- Aldosteron sentezinin baskılanması (hipoaldosteronizm) ve hiperkalemi
- Gecikmiş geçici alopesi

- Priapizm
- Aminotransferaz seviyelerinde artış (AST,ALT)
- Osteoporoz

Heparin kaynaklı trombositopeni (HIT), heparinin en ciddi ve mortalitesi olan yan etkisidir. HIT, trombosit faktörü 4 (PF4) ve heparin arasındaki komplekslere karşı antikorların neden olduğu ilaca bağlı bir immün bozukluktur (20). Heparin kullanımından sonra 4 ila 14 gün içinde gelişen trombosit sayısında %50 veya daha fazla azalma yada tromboz ile karakterizedir. Trombositopeni en sık karşılaşılan, tromboz ise en korkutan komplikasyonudur. Son 4-14 gün içinde yeni başlanan heparin tedavisi olan veya son 30-100 gün içinde heparin kullanım öyküsü olan ve son 24 saat içinde yeniden heparin başlanan hastalarda; klinik olarak mutlak trombositopeni (santimetreküp başına 150000 ve altı), göreceli trombositopeni (bazal trombosit sayısından %30-50 düşüş), heparin tedavisi sırasında yeni gelişen veya ilerleyici arteriyel veya venöz tromboz, kateter bölgelerinde tromboz, beklenmeyen bölgelerde tromboz (venöz ekstremitte kangren, cilt nekrozu, spinal iskemi, serebral venöz tromboz), bilateral adrenal kanama (adrenal tromboza sekonder), deri altı enjeksiyon bölgelerinde cilt nekrozu, DIK veya yaygın tromboz ile birlikte şiddetli trombositopeni olan hastalarda HIT düşünülmesi gerekir (21,22). Venöz tromboz arteriyalden daha siktir, sıklıkla DVT ve pulmoner emboli görülür. Arteriyel tromboz ise MI ve kardiyovasküler cerrahi sonrasında siktir. HIT tanısı için diğer trombositopeni nedenleri dışlanmalıdır. Kronik trombositopeni ve pansitopeni, heparin başladıktan 24-72 saat içinde gelişen trombositopeni, bakteriyel fungal enfeksiyon sonrası trombositopeni, kemoterapi ve pelvik radyasyon sonrası trombositopeni kardiyopulmoner bypasstan 72-96 saat içinde, kardiyojenik şoktan 24-96 saat içinde gelişen trombositopeni ve splenik sekestrasyona bağlı trombositopeni de HIT olası değildir (21).

Erken tanı ve tedavinin faydaları, maliyet, gereksiz endişe ve ek testler, heparinin gereksiz yere kullanımının bırakılması ve yüksek kanama riski olan heparin olmayan antikoagulanların kullanımı göz önünde bulundurulduğunda HIT için trombositopeni izlemi ve immunolojik testler öncesinde olasılık değerlendirmesi için 4T skorlaması kullanılması önerilir (22). 4T skorlaması tablo 1 de anlatılmıştır (23).



4T skorlamasında skor 0-3 arasında ise HIT olasılığı düşük, 4-5 ise HIT olasılığı orta, 6-8 ise HIT olasılığı yüksektir. HIT olasılığı orta veya yüksekse heparinin kesilip alternatif antikoagulanlara geçilmesi ve immunolojik testlerin yapılması önerilir (23).

Tablo1 HIT şüphesinde 4T skorlaması

Puan	2	1	0
Trombositopeni	Trombosit sayısında >%50den fazla düşüş yada en düşük değer 20-100X10 <sup>9</sup> /l arasında	Trombosit sayısında %30-50 arasında düşüş yada en düşük değer 10-19X10 <sup>9</sup> /l arasında	Trombosit
Trombosit sayısında düşüş zamanı	Tedavinin ilk 5-10 günü içinde veya tedavinin ilk 24 saati içinde ve son 30 gün içinde heparin kullanım öyküsü varsa	Heparin başlanmasından 10 gün sonra veya zamanı net bilinmiyor veya tedavinin ilk 24 saati içinde ve son 31-100 gün içinde heparin kullanım öyküsü varsa	Heparin tedavisinin ilk 4 günü içinde ve yakın zamanda heparin kullanımı yok
Tromboz ve diğer olaylar	Kanıtlanmış yeni tromboz, deri nekrozu veya heparin bolusundan sonra oluşan akut sistemik reaksiyon	İlerleyici, tekrarlayıcı veya sessiz tromboz,eritemli deri lezyonları	Bulgu yok
Trombositopeniye yol açabilecek diğer problemler	Yok	Olası	Var

HIT tanısında PF4 / H antikorlarının varlığını doğrulamak önemlidir. Tedavide yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış HİT' li hastalarda heparin kesilmelidir ve alternatif direkt trombin inhibitörleri yada fondaparinux kullanılmalıdır. Kullanılabilen ilaçlar argotaban, lepuridin, bivaluridin, danaparoid ve fmdaparinuxtur. Türkiyede sadece fondaparinux mevcuttur. Heparin tedavisine devam edilmesi veya vitamin K antagonistlerinin (VKA) kullanılması önerilmez. Trombozu bulunan HİT'li hastalarda antikoagulasyon süresi en az 3-6 ay olmalıdır (23).

Heparin, kısa süreli kullanımda kemik mineral yoğunluğunda azalmalar veya artan kırıklarla ilişkili olmasa da, uzun süreli kullanımda kemik mineral yoğunluğunda

azalmaya ve kırıkların artmasına neden olur. Kemik üzerindeki etkilerini osteoblast farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe ederek ve kemik oluşumunda azalmaya neden olarak gösterir (24).

### **2.3.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin**

LMWH çeşitli kimyasal veya enzimatik depolimerizasyon işlemlerle UFH' den üretilmiştir (18). UFH' den daha küçük boyutlara sahip olduğundan dolayı plazma proteinlerine iyi bağlanamaz ve daha iyi antikoagulan etki gösterir. Böbrekten atılır bu yüzden böbrek yetmezliği olan hastalarda yarı ömrü uzar. Böbrek yetmezliği olan hastalar hariç izlem gerektirmez. İzlem gereken hastalarda Faktör Xa seviyeleri tedaviden 4 saat sonra ölçülür (54). LMWH, enoksaparin, dalteparin, nadroparin, tinzaparin, sertoparin, reviparin, ardeparin ve bemiparini içerir (18). UFH ve LMWH'nin, kalça veya diz artroplastisinde ve yüksek riskli tıbbi durumlarda (kalp yetmezliği, akut enflamatuar hastalıklar, yatakta uzun süreli immobilizasyon), VTE komplikasyonlarını yaklaşık %60 oranında azalttığı bulunmuştur. Akut koroner sendromlu hastalarda, revaskülarizasyon tedavisinde, ikili antiplatelet tedavi (örneğin aspirin ve klopidogrel) ile birlikte uygulanırlar (1). LMWH in kanser hastalarında VTE' nin tedavisinde warfarin ve unfraksiyone heparinden daha üstün olduğu bulunmuştur (25,26). Venöz tromboemboli ve LMWH ile tedavi edilmiş kanseri olan hastalar, venöz tromboembolizm tedavisinin ötesine geçen sağkalım sağladıkları için tedaviye üç ila altı ay LMWH ile başlamak önerilir.

Yapılan çalışmalarda LMWH' in UFH' e göre HIT riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Özellikle ortopedik cerrahi yapılacak hastalarda profilaksizde LMWH tercih edilmesi önerilmektedir (27). LMWH, venöz tromboembolizm ve akut koroner sendromlu hastaların çoğunda heparinin yerini almaktadır (28)

Heparinin uzun süreli kullanımında kemik kaybını arttırdığı bilinmektedir. LMWH' in UFH' e göre kalsiyum kaybını azalttığı bulunmuştur. LMWH kullanımı ile heparine bağlı görülen osteoporoz riskinin azaltılabileceği gösterilmiştir (29).

### **2.3.3. Warfarin**

Vitamin K antagonistleri (VKA), warfarin, asenokumarol, fenprokuman, fluindion ve yeni ortaya çıkan sitokrom P450 sistemi yerine esterazlarla metabolize

olan, ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimi olmayan ve sitokrom P450 sistemi ile ilgili genetik varyasyonları olmayan tekarfarindir (30).

Warfarin, 1955 yılından beri tromboembolik olaylarda kullanılan geleneksel antikoagulanlardan biridir. En yaygın kullanılan vitamin K antagonistidir. Asenokumarol, fenprokuman ve fluindion gibi diğer VKA'lerinin kullanımları daha nadirdir.

### ***2.3.3.1. Warfarinin Tarihçesi***

1920'li yılların başında Kuzey Amerika ve Kanada'daki tatlı yonca türünü yiyen sığırlarda ölümcül kanamaların ortaya çıkması sonucu 'tatlı yonca hastalığı' olarak adlandırıldı.

Roderick 1931'de hastalığın patolojisi ve fizyolojisi üzerine yaptığı kapsamlı bir çalışmada, "protrombin" açığı nedeniyle kanın pıhtılaşabilirliğini ortadan kaldırdığını vurgulamıştır. Hemorajik durumun ciddiyetinin "protrombin içeriği veya aktivitesindeki" azalmaya paralel olduğu gösterilmiştir. Bu sığırlarda kanamaya yol açan maddenin dikumarol ("dicoumarol") olduğu 1940 yılında Dr. Karl Paul Link tarafından tespit edilmiştir. Başta fare zehiri olarak kullanılsa da daha sonra kan sulandırıcı özelliğinden dolayı oral antikoagülan olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Oral antikoagülan olarak ilk defa Wisconsin Üniversitesi'nde Meyer tarafından kullanılmıştır (31).

### ***2.3.3.2. Warfarinin Etki Mekanizması***

Kumarin türevi olan warfarin, K vitamini döngüsüne ve VKORC' a müdahale ederek etkisini gösterir. Pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X' un vitamin K bağımlı gama karboksilasyonunu baskılayarak antikoagülan etki oluşturur.

Faktör II, VII, IX ve X ve protein C ve S' in işlevselliği için K vitaminine ihtiyaç vardır. Vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin aktiviteleri için ise  $\gamma$ -karboksilasyon gerekir (4,32). Bu karboksilasyondaki gamaglutamil karboksilaz (GGCX) enziminin kofaktörü, redükte K vitamindir.

Redükte K vitamininin oluşumunu sağlayan enzimler, vitamin K epoksid redüktaz (VKORC1) ve vitamin K redüktazdır. Warfarin, VKORC1 inhibisyonu ile

redükte K vitamini oluşumunu azaltır. Redükte K vitamini azalınca Faktör II, VII, IX ve X koagülasyon faktörleri üzerindeki glutamik asit rezidülerinin posttranslasyonel gama karboksilasyonu engellenir. Dolayısıyla VKA ile tedavi, düşük pıhtılaşma aktivitesine sahip kısmen karboksilatlı ve dekarboksilatlı proteinlerin hepatik üretimine yol açar (4,32). Pıhtılaşma proteinlerinin fosfolipid yüzeylerdeki kofaktörlere bağlanmasını sağlayan kalsiyum bağımlı konformasyonel değişiklik için karboksilasyon gereklidir (33). Karboksile olmadığı için işlevsel olamayan faktörler membran fosfolipidlerine bağlanamayacak ve gereken koagulan etkiyi gösteremeyeceklerdir (4,32).

Warfarinin antikoagülan etkisi düşük doz K1 vitamini (5mg) ile engellenebilir. Çünkü K1 vitamini, K vitamini epoksit redüktazı atlar. Yüksek doz (>5mg) K1 vitamini ile tedavi edilen hastalarda ise bir haftaya kadar warfarin direnci gelişebilir, çünkü karaciğerde biriken K1 vitamini VKORC' u atlar (34).

Warfarinin, antikoagülan etkisi baskın olmasına karşın warfarin tedavisinin başlangıcında, trombotik olayın akut fazı ve K vitamininin dengeli bir şekilde azalmasından önce, warfarin doğal inhibitör olan protein C ve protein S' in vitamin K bağımlı gama karboksilasyonunu da engellediği için geçici bir prokoagülan etki oluşturabilir. Warfarinin klinik antikoagülan etkisi doğal pıhtılaşma faktörleri kandan temizleninceye kadar gecikir. Hatta warfarin ilk 24 saat içinde bu nedenlerle hiperkoagulabilite oluşturarak trombüsün büyümesine neden olabilir (4). Maksimal antikoagülan etki ilaç verildikten 36-72 saat sonra ortaya çıkar. Özellikle konjenital protein C veya protein S eksikliği olan hastalarda bu hiperkoagulabilite durumu warfarine bağlı deri nekrozuna yol açabilir. Bu hiperkoagulabilite durumunun önlenmesi için antikoagülan tedaviye UFH veya LMWH ile başlanıp, warfarin eklenerek 4-5 gün birlikte verildikten ve yeterli antikoagülan etki (örn. INR 2,0-3,0) sağlandıktan sonra heparin kesilip warfarin ile devam edilmesi önerilmektedir (4).

### ***2.3.3.3 Warfarin Farmakokinetik ve Farmakodinamiği***

Oral alım sonrası tama yakın absorbe olur. Plazmada tamamına yakını albumine bağlı olarak taşınır. Warfarin (S) ve (R) warfarinin rasemik bir karışımıdır. S enantiyomer, R' dan 2-5 kat daha güçlüdür. Enantiyomerlerden, S-warfarin metabolizmasında ana enzim olarak görev yapan CYP2C9 gibi farklı sitokrom P450

enzimleri ile yoğun şekilde metabolize edilir (4,32). R warfarin ise esas olarak CYP1A2 ve CYP3A4 ile metaboliz edilir. Yapılan çalışmalar vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet ve özellikle CYP2C9 genotipinin S- warfarin klirens üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu, vücut ağırlığı, yaş ve CYP2C19 ve CYP3A4 genotiplerinin R enantiyomer üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir (35). Güçlü olan S enantiyomerin değişken metabolizması ve CYP2C9 genotiplerinin warfarin dozu gereksinimlerindeki değişkenlikten sorumlu olduğu bulunmuştur (36).

#### ***2.3.3.4 Warfarinin Endikasyonları***

Warfarin; uzun süreli veya uzatılmış antikoagülasyonun endike olduğu durumlarda seçilen bir antikogülandır. Pulmoner emboli ve derin ven trombozunun profilaksisi ve tedavisinde, iskemik koroner olayların primer önlenmesinde, akut miyokard infarktüsülü hastalarında inme ve tekrarlayan MI' yı ve ölümleri azaltmada, koroner arter hastalığında, atrial fibrilasyonda sistemik embolizmi önlemede, biyoprotetik, protetik kalp kapağı olan, kapak tamiri yapılan hastalarda sistemik arteriyal embolizmi önlemede, antifosfolipid antikor sendromunda kullanılır (5,33,37,38).

Bacakta derin ven trombozu olan veya pulmoner embolisi olan hastalarda hedef INR düzeyi 2,5 tur. (2,0-3,0 aralığında). En az 3 ay tedavi önerilir.

Valvüler olmayan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda warfarine başlama kararı CHADS2 skoruna göre yapılır. Bu skorlamada konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 yaş ve üstü ve diabetes mellitusun her biri için bir puan ve önceki iskemik inme veya geçici iskemik atak için iki puan verilir. İnme riski yüksek veya orta düzey olan hastalarda INR hedefi 2,5' tur (2,0-3,0 aralığında). Tedavi süresi belirsizdir, uzun süreli tedavi önerilir.

AF ve atrial flutterde elektif kardiyoversiyondan önce 3 hafta, sonrasında 4 hafta tedavi önerilir. Hedef INR düzeyi 2,5 tur (2,0-3,0 aralığında). En az 3 ay tedavi önerilir.

Mitral stenozla beraber olan AF' de hedef INR düzeyi 2,5 tur. (2,0-3,0 aralığında). Tedavi süresi belirsizdir. Uzun süreli tedavi önerilir.

Stent yerleşimi sonrası yada yüksek inme riski olan hastalarda hedef INR düzeyi 2,5 tir. (2,0-3,0 aralığında). Metal stent (1 ay) ve ilaç salgılayan stent (3 ila 6 ay) sonrası klopidogrel (Plavix) ve aspirin ile üçlü tedavi önerilir. İlk üçlü tedaviden sonra, stent takımının 12 ay sonrasına kadar warfarin ve tek bir antiplatelet ajan ile devam edilir, 12 aydan sonra sadece warfarin önerilir.

Koroner kalp hastalığında, stentsiz miyokard enfarktüsü geçirmiş yüksek riskli hastalarda (Sol ventrikül trombusu olan veya sol ventrikül trombusu riski yüksek olan büyük ön duvar miyokard enfarktüslü hastalar (ejeksiyon fraksiyonu yüzde 40 veya anteroapikal duvar hareket bozukluğu) en az 3 ay boyunca warfarin ile düşük doz aspirin ( $\leq 100$  mg / gün) önerilir. (INR 2,0-3,0)

MI ve stentli yüksek riskli hastalarda metal stent varsa, birinci ayda warfarin, düşük doz aspirin ve klopidogrel ile üçlü tedavi ikinci ve üçüncü aylarda warfarinin tek antiplatelet ajan ile kombinasyonu önerilir. İlaç salınımlı stent varsa warfarin, düşük doz aspirin ve klopidogrel ile 3-6 ay boyunca üçlü tedavi önerilir.

Romatizmal mitral kapak hastalığı olanlarda uzun süreli tedavi önerilir. Hedef INR düzeyi 2,5' tir. (2,0-3,0 aralığında). Mekanik prostetik kalp kapağı olanlarda bileaflet yada tilting-disk kapak için aortik pozisyonda hedef INR 2,5 (2,0 - 3,0 aralığında) ve mitral pozisyonda hedef INR 3,0' dır (2,5 - 3,5 aralığında). Uzun süreli kullanım önerilir. Mekanik aort veya mitral kapak ve düşük kanama riski olan hastalarda günde 50 - 100 mg aspirin kullanılması önerilir.

Mitral pozisyonda bioprostetik kapakta hedef INR 2,5' tir (2,0 - 3,0 aralığında). Kapak takımından sonra 3 ay tedavi önerilir (38,39).

Ortopedik cerrahilerde VTE önlenmesi için, elektif total kalça veya diz protezi ve kalça kırığı ameliyatlarında minimum 14 gün, major ortopedik cerrahi için 35 gün tedavi önerilir. Warfarin, total kalça veya total diz artroplastisi için düşük moleküler ağırlıklı heparine sekonder ajandır

Aktif kanser ve PE durumunda LMWH, warfarine tercih edilir.

Aşağıdaki tabloda warfarin tedavisinin endikasyonları ve hedef INR aralığı verilmektedir (37,38).

Tablo 2: Warfarin tedavisinin endikasyonları ve hedef INR aralığı

Endikasyon	INR
Optimal terapötik aralık	INR 2,0-3,0 aralığında, hedef 2,5
Antifosfolipid antikör sendromu	INR 2,0-3,0 aralığında, hedef 2,5 (ek risk faktörü yoksa) Geçirilmiş arteriyel venöz tromboz öyküsü varsa INR 2,5-3,5, hedef 3,0 ömür boyu tedavi önerilir
DVT	INR 2,0-3,0 aralığında, hedef 2,5
PE	INR 2,0-3,0 aralığında, hedef 2,5
AF ve stabil koroner arter hastalığı olanlar (önceki yıl AKS si olmayanlar)	INR 2,0-3,0 aralığında, hedef 2,5, tek başına warfarin önerilir.
Mekanik mitral kapak	INR 2,5-3,5 aralığında, hedef 3,0
Hem aort hem mitral kapak protezi olanlar	INR 2,5-3,5 aralığında, hedef 3,0
Mitral biyoprostetik kapak	INR 2,0-3,0 aralığında , hedef 2,5 Takıldıktan sonra 3 ay tedavi önerilir
Akut miyokard enfarktüsü (yüksek riskli hastalar)	INR 2,0-3,0 aralığında, hedef 2,5, 81 mg ile aspirin ile beraber en az 3 ay tedavi önerilir
Mekanik aort kapağı	INR 2,0-3,0 aralığında, hedef 2,5

### 2.3.3.5. Warfarin Tedavisinin İzlemi

Protrombin Zamanı (PZ), pıhtılaşmanın ekstrinsik ve ortak yolunu değerlendirmede kullanılan bir testtir. PZ testi, sitratlı plazmaya kalsiyum ve tromboplastinin eklenmesi ile gerçekleştirilir. Bu testte, ekstrinsik yoldan fibrin pıhtısı oluşana kadar geçen süre ölçülür. Ekstrinsik yolda bulunan faktör VII ile ortak yolda bulunan faktör X, V, II ve fibrinojen düzeylerinin normal olması durumunda PZ normal bulunur. Bu faktörlerin düzeyi normalin %10'undan daha aşağı düşene kadar PZ uzaması görülmez. Tek başına PZ uzaması kalıtsal nedenlerden sadece Faktör VII eksikliğinde görülür. Karaciğer hastalığı, vitamin K eksikliği ve Faktör VII'ye karşı inhibitör varlığında da PZ uzaması görülür. Warfarin etkisi international normalized

ratio (INR) ile izlenir. Tromboplastin belirteçlerindeki çeşitlilik farklı PZ değerlerinin alınmasına sebep olabilir. INR, PZ testinde kullanılan farklı tromboplastinlerin sebep olduğu değişik sonuçları dengelemek için PZ' nin standardize edilmiş metodudur. Tromboplastinlerdeki değişim yavaş olmaktadır ve duyarlılığındaki düşüş gözden kaçmaktadır. 1983 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün sunduğu teknik raporda INR' yi, PZ' nin standardize edilmiş şekli olarak ifade etmiştir. WHO insan beyin tromboplastinlerini diğer tromboplastinlerle karşılaştırma açısından uluslararası standart olarak belirlemiştir.

Uluslararası duyarlılık indeksi (ISI) tromboplastinlerin duyarlılığını ölçmek için saptanan birimdir ve insan beyin tromboplastinleri değeri 1 olarak belirlenmiştir.

INR değeri şu şekilde formülize edilir:

INR : (Hastanın PT değeri / Kontrol PT değeri)ISI

Bu formülden de görüldüğü gibi INR değeri tromboplastinin ISI değerine göre değişiklik gösterebilir. Daha çok duyarlı olan tromboplastinler (ISI değeri 1,0–1,2 arasında ) PZ testinde hassaslığı düşük olan tromboplastinlere göre daha yüksek doğruluk oranı sağlar ve PZ testinde tedavi aralığındaki büyük farkları engellerler. Aksine daha az duyarlı belirteçlerle daha uzun PZ süresi tespit edilebilir. INR, warfarin tedavisi için daha güvenilir ve daha duyarlı bir testtir çünkü bu test hastadan alınan kana, kullanılan tromboplastine ve belirlenen ISI değerine bağlıdır (10).

#### **2.3.3.6. Warfarin Tedavisinin Başlangıcı**

İlk warfarin dozu bireysel hasta faktörlerine (örneğin yaş, kanama riski, ilaç uyum öyküsü, gen poliformizmleri) ve beklenen ilaç etkileşimlerine bağlı olarak değişebilir. Çoğu hastada, warfarin günde 5 mg olarak başlanmalıdır. Yaşlı hastalar ve karaciğer hastalığı, beslenme yetersizliği veya kalp yetmezliği olan kişilerde daha düşük başlangıç dozajları gerekebilir (3 - 4 mg). Warfarinle yükleme dozu gerekli değildir. Poliklinikte tedavi edilebilecek hastalar için ACCP kılavuzları, öngörülen tedavi dozu yerine, tedavinin ilk iki günü için günlük 10 mg başlangıç dozu önerir. Bu hedeflenen düzeye daha çabuk ulaşmayı sağlar ve LMWH ihtiyacını azaltır. Kanama riski olan hastalarda ise standart başlangıç dozu önerilir. INR seviyesi tedavi başlangıcından 2-3 doz sonra kontrol edilmelidir (38).



Warfarin tedavisinin başlangıcında, UFH veya LMWH ile en az 5 gün süreyle birlikte kullanılması ve INR, terapötik aralıkta minimum 24 saat kalana kadar devam edilmesi önerilmektedir. Çünkü tedavinin başlangıcında protein C ve S' in hızlı tükenmesinden dolayı hiperkoagulasyon durumu oluşabilir. Warfarinin etkisi için ortalama 36 saat gerekmektedir (37,38).

### 2.3.3.7. Warfarin Tedavisinin INR' ye Göre Doz Ayarı

Warfarin tedavisi bir çok faktörle değişikliğe uğrayabilir. Hastanın yaşı, karaciğer fonksiyonu, eşlik eden hastalıkları, beslenme durumu, tedaviye uyumu ve genetik özellikleri gibi bir çok faktör tedaviyi etkileyebilir. Bu yüzden tedaviyi bireyselleştirmek önemlidir. Düzenli INR kontrolü ve INR' ye göre doz ayarı yapmak subterapötik veya supratherapötik komplikasyonları önlemek için önemlidir. INR yüksek olduğunda kanama, düşük olduğunda ise tromboz riski artar. Tablo 3' de INR hedefi 2,0-3,0 arası olan hastalarda INR' yi hedef aralıkta tutmak için önerilen haftalık total doz değişiklikleri belirtilmiştir (40). Doz ayarlaması haftalık toplam dozun % 5 ile 20 oranında arttırılması ya da azaltılması ile olur. Aşırı INR değerleri warfarin dozuna ara verilmesi hatta K vitamini uygulamasını gerektirebilir (10).

Tablo 3: INR' yi 2,0-3,0 hedef aralığında tutmak için önerilen haftalık doz değişiklikleri

INR	Doz değişikliği
< 1,5	%20 arttırılır
1,6-1,9	%10 arttırılır
3,1-3,4	%10 azaltılır yada ayarlama gerekmez
3,5-3,9	%20 azaltılır ve bir doz atlamak değerlendirilir
4,0-4,9	INR normal aralığına dönüncüye kadar dozlar atlanır, daha sonra haftalık doz %20-30 doz azaltılır

Hastada bazal INR belirlendikten sonra, bir sonraki INR kontrolü hasta iki veya üç doz aldıktan sonra yapılır. Ardından INR, terapötik aralık içinde oluncaya kadar haftada iki kez, sonra haftada bir, sonra iki haftada bir ve son olarak da aylık olarak izlenir. ACCP kılavuzunda, klinisyenlerin INR' si stabil olan hastaların izlemelerini 4-12 haftaya kadar çıkartılabileceği belirtilmiştir (Warfarin dozunu ayarlamaya gerek

olmadan en az üç aylık tutarlı sonuçlara sahip olan hastalarda). Bir hastanın INR' si subterapötik veya supratherapötik hale gelirse, izleme sıklığı INR tekrar dengelenene kadar arttırılmalıdır (37,38).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, sık diyare varlığında, diyetle K vitamini alımı arttığında (yeşil yapraklı sebze ağırlıklı diyet) veya azaldığında değerlendirme daha kısa sürede yapılmalıdır (39).

Terapötik değerin 0,5 altında veya üstünde bir kez aralık dışı INR ile başvuran daha önce stabil terapötik INR' leri olan warfarin alan hastalarda mevcut dozun devam etmesi ve INR' nin 1-2 hafta içinde tekrar ölçülmesi önerilir. Üç aydır aynı dozu alan hastalar stabil kabul edilir (38).

Tek bir subterapötik değer ile başvuranda önceki iki INR' si stabil olan hastalarda heparinle köprüleme önerilmemektedir. Köprüleme subterapötik INR lerin devam ettiği hastalarda ve yüksek riskli hastalarda önerilmektedir (38).

Sık sık doz ayarı yapılması önerilmemektedir. Çünkü warfarin dozundaki bir değişikliğin INR' yi etkilemesi birkaç gün alacaktır, bu nedenle INR' yi doz değişikliğinin 24 veya 48 saati içinde test etmek, doğru seviyeyi yansıtmayabilir (41).

#### **2.3.3.8. Warfarinin Etkisinin Geri Döndürülmesi**

Warfarin ilaç reaksiyonları nedeniyle acil servis ziyaretlerinde öne çıkan ilaçlardan biridir. Yıllık olarak aşırı antikoagülasyon ile ilişkili kanama komplikasyonlarının sıklığı %15 ile %20 arasında, ölümcül kanamalar %1 ile %3 arasında bulunmuştur (42).

Warfarin etkisinin geri döndürülmesinde K vitamini, taze donmuş plazma ve protrombin kompleks konsantreleri ve Faktör VII kullanılabilir.

K1 Vitamini (fillokinon), warfarinin antikoagülan etkisine karşı etkili bir antidottur. Tedavide kullanılan formdur. Ayrıca yeşil bitkilerde bulunur, jejenum ve ileumdan emilir. Yağda çözünen bir vitamindir bu yüzden emilimi için safra ve pankreatik sıvılar gerekmektedir. Malabsorbsiyon sendromu olan hastalarda K vitamini emilimi azalacağı için tekrarlayan dozlar gerekebilir (43).

K1 oral, subkutan, intravenöz yada intramuskuler olarak uygulanabilir. İv ve oral uygulamanın daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. İv uygulamanın oral ile karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki yol warfarin tedavisi nedeniyle oluşan yüksek INR' nin tersine çevrilmesinde etkili olsa da, intravenöz yolun 6-8 saat içinde görülen etki başlangıcı sayesinde oral uygulamaya kıyasla daha hızlı yanıt verdiği gösterilmiştir. Bu yüzden INR' de hızlı düşüş istenen hastalara iv yol düşünülebilir. Bununla birlikte, her iki yolda INR' de 24 saat içinde benzer düzelme sağlamaktadır (44). Fakat anafilaktoid reaksiyon riski yüksek olduğu için iv yol çok tercih edilmemektedir (45). Subkutan ve intramuskuler kullanımlar antikoagulan tedavi alan hastalarda hematoma yada kanamaya yol açabileceği için önerilmemektedir (41).

Mevcut literatürlerin analizinde, oral vitamin K' nin optimal dozu, 4,5 ila 10,0 arasındaki INR değerleri olan hastalar için 1 ile 1,25 mg ve 10,0' dan büyük INR değerleri olan hastalar için 2,5 mg olarak görülmektedir (46).

4,5 ile 10 arasında INR' si olan hastalarda, K vitamininin rutin kullanımı önerilmemektedir. Kanama olmadan INR değeri 10' dan büyük olan hastalar için oral K vitamini önerilir (37,38).

Fakat Türkiye' de halen oral K vitamini bulunmamaktadır. Piyasadaki tek ürün Konakion ticari adı ile satılan parenteral preparattır. Her ampulde 10 mg K1 vitamini bulunmaktadır.

Ayrıca warfarin tarafından indüklenen düşük II, VII, IX ve X faktörlerinin düzeltilmesi için değişim gerekebilir. Bunun için protrombin kompleks konsantrasyonu (PCC) veya taze donmuş plazma (TDP) kullanılabilir.

PCC, üç faktörle (II, IX ve X) veya dört faktörle (II, VII, IX ve X) formüle edilir. Ülkemizde Kaskadil® ve Cofact® olmak üzere iki farklı PCC kullanılmaktadır. 10 ve 20 ml' lik IV enjeksiyon için toz içeren flakonlarda piyasaya sunulmuş olan PCC'lerden Cofact® ve Kaskadil®'in ml başına içerdikleri yaklaşık faktör miktarları sırasıyla şu şekildedir: 14-35 ila 37 IU/ml Faktör II, 7-20 ila 25 IU/ml Faktör VII, 25'er IU/ml Faktör IX ve 14-35 ila 49 IU/ml Faktör X' dir (47).

TDP, tam kanın kısa süre içinde +2 ile 6 C°' de santrifüj edilmesi ve altı saat içinde en az -18 C°' de dondurulmasıyla elde edilir. İçinde normal plazma

düzeylerinde koagülasyon faktörleri (400 mg fibrinojen ve 1 IU/mL diğer tüm faktörler), immünglobulinler, albümin ve doğal antikoagulanlar protein C ve S bulunur. Ayrıca, ürün içerisinde labil koagülasyon faktörlerinin (FV ve FVIII) aktiviteleri korunmuştur. Kullanım endikasyonları multiple pıhtılaşma faktör eksiklikleri, kronik karaciğer hastalığı, warfarin aşırı dozu, masif transfüzyon, DIK ve TTP dir. 10-20 ml /kg önerilir (48). Yeterli TDP verilip verilmediği PZ nin 4-6 saate bir ölçülmesi ile izlenebilir.

Yeni öneri, TDP ' nin warfarini tersine çevirmek için rutin olarak kullanılmaması gerektiğidir. TDP hayatı tehdit edici kanamalarda PCC ile birlikte kullanılmalıdır. PCC'nin bulunmadığı ve acil durumun tersine çevrilmesi gerektiğinde, TDP K vitamini ile birlikte kullanılmalıdır (41).

Rekombinant faktör VIIa, tromboemboli yapma riski en fazla olan ajandır. Doku faktörü trombini uyararak etki eder, trombini aktive eden tromboblastinin yüzeyindeki faktör X' u aktiveştirir. Uygulaması 10-60 mcg/kg olup tek dozluk 1200 mcg formları vardır. Başta intrakraniyal kanama olmak üzere majör kanamalarda tercih edilir (49). Aşağıdaki tablolarda kanaması olan veya olmayan, INR yüksekliği olan hastalara yaklaşımlar ve uygulanması gereken PCC dozları verilmiştir ( 41, 50).

Kanaması olan hastalarda tedavi endikasyonu gözden geçirilip klinik olarak uygunsa tedavi kesilmelidir.

Tablo 4: Kanaması olan warfarin tedavisi alan hastaların yönetimi

Klinik durum	Öneriler
INR>1,5 hayatı tehdit edici/kritik organ kanaması olan hasta	Warfarin kesilir Vitamin K 5-10 mg iv ve PCC 50 IU/kg ve TDP 150-300 ml PCC mevcut değilse TDP 15 ml/kg uygulanır
INR>2,0 klinik olarak anlamlı kanama ile (hayati tehdit edici değil)	Warfarini kesilir Vitamin K 5-10 mg iv ve PCC 35-50 IU/kg INR ye göre PCC mevcut değilse TDP 15 ml/kg uygulanır

Küçük kanaması olan herhangi bir INR	Warfarini kesilir, ertesi gün INR tekrarlanır ve INR' yi terapötik aralıkta tutmak için warfarin dozunu ayarlanır Kanama riski yüksekse ¶ veya INR > 4 ise, K Vitamini oral 1,0-2,0 mg veya 0,5-1,0 mg iv
--------------------------------------	--

¶ Yakın zamanda major kanama (4 hafta içinde ) yada major cerrahi (2 hafta içinde), trombositopeni ( trombosit sayısı<50x10<sup>9</sup>/l), bilinen karaciğer hastalığı yada eş zamanlı antiplatelet tedavi .

Tablo 5: PCC doz ayarı

		Başlangıç INR		
Hedef INR	1,5 -2,5	2,6-3,5	3,6-10	>10
0,9 - 1,3	30 IU/kg	35 IU/kg	50 IU/kg	50 IU/kg
1,4 - 2,0	15 IU/kg	25 IU/kg	30 IU/kg	40 IU/kg

Tablo 6: Kanaması olmayan, INR yüksekliği olan hastaya yaklaşım

Klinik durum	Öneriler
INR terapötik aralığın üstünde fakat < 4,5 ve kanama yok	-Warfarinin sonraki dozunu azaltılır yada atlanır ve daha sık INR kontrolü yapılır -INR tedavi aralığına yaklaştığında daha düşük warfarin dozunda tedaviye devam edilir -INR terapötik aralığın (% 10' a kadar) sadece minimum üzerinde ise mevcut tedavi devam edebilir
INR 4,5-10 ve kanama yok	-Warfarin tedavisi kesilir; yüksek INR nedenleri ve hastaya özgü faktörler düşünülür. K1 Vitamini genellikle önerilmez. -Kanama riski yüksekse ¶, K vitaminini 1,0-2,0mg oral veya 0,5-2,0mg IV olarak düşünülür. -INR 24 saat içinde tekrardan ölçülür -INR terapötik aralığa yaklaştığında warfarine daha düşük dozda devam edilir
INR >10.0 ve kanama yok	-Warfarin tedavisi kesilir, 3,0-5,0 mg K vitamini oral veya IV uygulanır -INR 12–24 saat içinde ölçülür. INR bir hafta boyunca günlük veya iki günde bir ölçülür - Kanama riski yüksekse¶ PCC düşünülür - INR terapötik aralığa yaklaştığında warfarine daha düşük dozda devam edilir

Ciddi kanaması olan hastalarda tedavi verilirken dört faktörlü PCC TDP' ye, vit K rekombinan Faktör VII' ye tercih edilmelidir. Vit K gerektiğinde 1-2 saatte bir tekrarlanabilir (38).

Yüksek INR' li hastaları değerlendirirken tedaviye uyumsuzluk, uygun olmayan doz, K vitamini alımındaki dalgalanmalar, karaciğer fonksiyon bozukluğu, laboratuvar hataları, ilaç etkileşimleri ve alkol alımı gibi potansiyel nedenler göz önünde bulundurulmalıdır.

### **2.3.3.9. Warfarin Yan Etkileri**

Kanama, warfarin tedavisinin en ciddi ve sık görülen komplikasyonudur. Gözlemsel ve deneysel çalışmalar yıllık ölümcül kanama için %0 - 4,8, majör kanamalar için %2,4 - 8,1 kanama oranları göstermiştir. Küçük kanamalar ile daha sık karşılaşılır, hastaların yaklaşık % 15' inde yılda en az bir minör kanama gözlenmektedir. Görülen kanamaların çoğu burun kanaması, morluk ve tıraş sonrası kanamalar gibi minör kanamalardır. Menoraji ise ciddi olmasına rağmen nadiren klinik problemlere yol açmaktadır. Vücutta çarpma olmadan spontan morarmalar, durdurulmayan herhangi bir kanama, burundan aşırı miktarda kanama hematüri, gastrointestinal kanama kanıtı ve hemoptizi, kadınlarda aşırı miktarda, içinde çok miktarda pıhtılar olan ve uzun süren genital kanama acil değerlendirmeye ihtiyaç duyan kanamalardır. En ciddi kanama intrakranial kanamalardır. Tekrarlayan kanamalarda dikkatli olunmalı ve altta yatan nedenler araştırılmalıdır. Mutlaka uyuşturucu ve reçetesiz ilaç kullanımı, aspirin veya NSAİ kullanımı sorgulanmalıdır (51).

Warfarinle kanama riski yüksek olan hastalar aşağıda belirtilmiştir.

- Yaş >75 olan hastalar
- Kontrolsüz hipertansiyon öyküsü (sistolik kan basıncı> 180mm Hg veya diyastolik kan basıncı> 100 mm Hg olarak tanımlanır)
- Alkol kullanımı (akut veya kronik)
- Karaciğer hastalığı
- Kötü ilaç uyumu veya klinik bakım

- Kanama lezyonları (gastrointestinal kan kaybı, peptik ülser hastalığı gibi ve yakın zamanda geçirilen beyin kanaması)
- Kanama eğilimi (pıhtılaşma bozuklukları, trombositopeni ) veya NSAİ ve antibiyotiklerin kullanımı
- INR kontrolünün stabil olmaması ve INR > 3,0 olması
- Eş zamanlı antiplatelet yada antiinflamatuvar ilaç kullanımı
- Beslenme alışkanlığında değişiklik

Warfarinle kanama için majör risk faktörü yaş olarak belirtilmiştir. Bunun nedeni olarak düşük vücut ağırlığı, farmakokinetikteki farklılıklar, yaşlılarda böbrek veya karaciğer kan akışındaki azalmalar nedeniyle ya da yaş başına veya hastalık süreçlerinde azalmaya bağlı olarak, yaşlılarda azalmış ilaç klirensi eğilimi, reseptör hassasiyetindeki değişiklik, yaşlılarda diyetle K vitamini alımının azalması olarak gösterilmiştir (51).

Warfarin protein C seviyesini düşürerek hemorajik infarkt ve venöz tromboz yapabilir. Warfarine bağlı cilt nekrozu veya ekstremitte gangreni nadir görülen bir durum olup warfarin tedavisinin başlangıcından 3-8 gün sonra görülür. Warfarin kaynaklı cilt nekrozu ağırlı makülopapüler döküntü, ekimoz, purpura veya hemorajik bül ile belirti veren, ilerledikçe nekrotik gangrene giden nadir ama çok ciddi dermatolojik reaksiyondur. Protein C eksikliği ve nadiren Protein S eksikliği ile beraber olabilir. Fakat genetik bozukluk olmayanlarda da görülebilir. Protein C eksikliği olanlarda günde 10 mg dozun üzerinde görülür (39). Eğer deri nekrozu şüphesi varsa warfarin tedavisi kesinlikle durdurulmalı, K vitamini başlanıp, UFH veya LMWH tedavisi başlatılmalıdır.

Warfarin GIS kanama, okuler kanama, renal hematoma, solunum sisteminde kanama, hemoptizi yapabilir. Warfarin nadir de olsa KCFT' de bozulma, alopesi, dermatit, ürtiker yapabilir (39). Ayrıca pankreatit, sarılık ve mor baş parmak sendromuna yol açabilir.

#### **2.3.3.10. Warfarinin Kontraendikasyonları**

- Bilinen büyük özofageal varisler
- Önemli trombositopeni (trombosit sayısı  $50 \times 10^9/L$  den daha az)

- Önceden belgelenmiş aşırı duyarlılık (örneğin, priapizm veya iskemik nekroz)
- Ciddi kanama riski olan majör ameliyattan sonra 72 saati içinde
- Dekompense karaciğer hastalığı
- Hamilelik ve doğum sonrası ilk 48 saat içinde ( Warfarin teratojendir ve fetal kanamaya neden olabilir, Aynı zamanda spontan kürtaj ve perinatal kanama ile ilişkilidir.)
- Preeklampsi ve eklampsi ile ilişkili düşük
- Bozulmuş pıhtılaşma testleri (ilk INR>1,5)
- Akut klinik olarak anlamlı kanama (Kanamaya eğilim yaratan aktif ülser, Solunum sistemi, gastrointestinal, genitoüriner, serebrovasküler hemoraji, anevrizma, diseksiyon) (üç ay içindeki kanama riskine karşı inme riskini değerlendirilir ve warfarin kullanımını ertelenir)
- Yaşlılık, alkolizm, psikoz ve benzeri nedenlerle gelişen bilinç durum değişikliği (5)

#### **2.3.3.11. Warfarinin Rölatif Kontraendikasyonları**

- Daha önce intrakranial kanama öyküsü varsa uzman görüşü alınmalıdır
- Son altı ay içerisinde nedeni tespit edilememiş veya tedavi edilmemiş majör ekstrakranial kanama varsa warfarin tedavisi kararını ertelenir
- Son üç ay içerisinde peptik ülser öyküsü varsa peptik ülser tedavisi tamamlanıncaya kadar ertelenir
- Yakın zamanda tekrarlayan düşme öyküsü olan kanama riski yüksek olan hastalar (yani HAS-BLED,3'e eşit veya daha yüksek) (5)

Warfarin' in gebelik sırasında plasenta bariyerini geçtiği ve fetal ve maternal koagülopatinin yanı sıra doğum kusurlarına neden olduğu bilinmektedir. Fetal warfarin sendromu, kemiklerin dökülmesi, nazal hipoplazi ve diğer anormallikler dahil olmak üzere iskelet anormallikleri ile karakterize edilir. Çünkü kemikte sentez edilen gama-karboksiglutamat proteinlerin de karboksilasyonunu engeller. Ayrıca warfarin fetal intrakranial kanamaya da neden olabilir. FDA gebelik kategorisi X' tir. Bununla birlikte, warfarinin emzirmede güvenli olduğu kabul edilir, çünkü anne sütüne ölçülebilir bir dereceye kadar geçmez (52,53). Heparinler plasentaya geçemeyen büyük moleküller olduğundan, gebelik sırasında antikoagülasyon için



tercih edilebilen ilaçlar olarak kabul edilmektedir ve tedavi ve profilaksiste heparin tercih edilmektedir. UFH ve LMWH plasentayı geçmemesine rağmen gebelerde yarı ömrü uzundur. Osteoporoz ve trombositopeniye neden olabilmektedir. Doğumdan 24 saat önce heparine ara verilmeli, doğumdan sonraki antikoagülan tedavi süresi ise endikasyona göre tayin edilmelidir.

#### ***2.3.3.12. Cerrahi Uygulanacak Hastalarda Warfarin Tedavisinin Düzenlenmesi***

Cerrahi öncesi antikoagulan tedavi alan hastalarda tedavinin düzenlenmesi hastanın tromboemboli riskine ve uygulanacak işlemin kanama riskine göre düzenlenmelidir. Uzun süredir antikoagülasyon tedavisi alan bir hastada cerrahi işlem öncesi hastanın geçici olarak intravenöz fraksiyone edilmemiş heparin veya LMWH kullanımına köprü tedavisi denir. Köprülemenin yapılıp yapılmayacağı belirlenirken kanama riski tromboembolizm riskine karşı dengelenmelidir (54,55,56).

Düşük tromboemboli riski olanlar; inme için majör risk faktörleri olmadan atriyal fibrilasyonu olan hastalar, üç aydan uzun bir süre önce VTE geçirmiş olan hastalar ve yüksek riskli özellikleri olmayan hastalardır.

Orta düzeyde tromboemboli riski olanlar; atriyal fibrilasyonu olan 65 yaş üstü hastalar, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı veya hipertansiyonu olan hastalar, kalp yetmezliği veya önceden tromboembolizm öyküsü olmayan sinüs ritmindeki ikinci nesil mekanik aort kapağı olan hastalardır.

Yüksek riskli olanlar; inme öyküsü olan atriyal fibrilasyonlu hastalar veya inme için çoklu risk faktörleri olan hastalar, eski (birinci nesil) bilyalı / kafesli aort kapakları olan hastalar, tromboembolizm öyküsü, atriyal fibrilasyon veya konjestif kalp yetmezliği olan aortik mekanik kapağı olan hastalar, mitral mekanik kapağı olan hastalar, 3 aydan kısa süre önce VTE geçiren hastalar, 3 aydan önce VTE geçiren yüksek riskli hastalardır (aktif malignite, VTE'nin çoklu epizodları, bilinen trombofilik durum) (54,55).

Bazı işlemlerin minimum kanama riski vardır. Bu işlemler için, warfarinin kesintiye uğramasına gerek yoktur, ancak INR'nin supratherapötik olmadığından emin olmak için işlemden bir gün önce veya o gün kontrol edilmelidir (54,55,57).

Antikoagülasyon tedavisi alan tüm hastalar minimum kanama riski olan işlemler haricinde warfarini işlemden dört ila beş gün önce kesmeli ve işlem günü akşam tekrar başlamalıdır.

Düşük tromboembolizm riski olan hastalarda, minimum kanama riski olan işlemler hariç tüm invaziv işlemlerde warfarinin 4-5 gün önce kesilip işlem sonrası yeniden başlatılması yeterlidir, ek bir tedaviye gerek yoktur.

Orta tromboemboli riski olan hastalarda warfarinin işlem öncesi dört ile beş gün önceden kesilmesi, ameliyattan sonra warfarin ve profilaktik LMWH veya fraksiyone edilmemiş heparinin yeniden başlanması önerilir. Orta riskli hastalarda köprü tedavisi tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar, perioperatif arteriyel tromboembolizm insidansının, yıllık tromboembolizm risklerini kullanan hesaplamalara dayanarak beklenenden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmalar ayrıca küçük kanama riskinin küçük cerrahi ve invaziv işlemler için düşük olduğunu, ancak büyük cerrahi için önemli olduğunu göstermiştir. Bu yüzden artmış inme ve kanama riskleri göz önünde bulundurularak köprüleme değerlendirilmelidir (54,55,58).

Tromboembolizm riski yüksek olan hastalarda, preoperatif olarak warfarin tedavisinin dört ile beş gün önceden bırakılması ve ameliyattan iki veya üç gün önce LMWH veya UFH ile köprüleme önerilmektedir. Warfarin ve heparin, hemostaz sağlandıktan sonra ameliyat sonrası yeniden başlatılmalıdır. Yüksek tromboembolizm riski taşıyan hastalar için antikoagülasyon tedavisinin kesilmesini gerektiren invaziv işlemlerde LMWH, hastanede yatış gerektirmeyip ayaktan tedavi sağlayabildiği için büyük bir avantajdır (54,55,56).

Köprü tedavisi protokolü: (54,58)

- İşlemden 4-5 gün önce warfarin kesilir ve INR kontrol edilir.
- İşlemden 2-3 gün önce LMWH günde 1 veya 2 kez başlanır.
- Son LMWH dozu işlemde 12 ila 24 saat önce bırakılır ve INR kontrol edilir; 1,5 veya üzeri ise K vitaminini verilir (oral olarak 1 mg).
- İşlem günü LMWH verilmez, hemostaz değerlendirilir, akşam düzenli warfarin dozu başlatılır.

- İşlem sonrası birinci gün düzenli warfarin tedavisine devam edilir, LMWH terapötik dozu (düşük kanama riski olan prosedürler ve/veya hastalar veya yüksek tromboz riski olan prosedürler) veya LMWH profilaktik dozu (yüksek kanama riski olan prosedürler) yeniden başlatılır.
- İşlemden sonra INR terapötik aralığa gelinceye kadar takip edilir. Terapötik aralığa gelince LMWH bırakılır.

#### **2.3.3.13. Warfarin Tedavisi Üzerine Etkili Faktörler**

Warfarin dozu; hastanın diyetle K vitamini alımı, karaciğer fonksiyonu, eşlik eden hastalıklar, kullandığı ilaçlar, sitokrom P-450 2C9 ve VKORC1 gen mutasyonunun varlığı veya yokluğunu gibi bir çok faktörden etkilenir (9).

Warfarini agonist yönde etkileyen tıbbi durumlar ileri yaş, malabsorbsiyon, vitamin K eksikliği, karaciğer hastalıkları, safra hastalıkları, kalp yetmezliği, hipermetabolik durumlar, ateş, hipertiroidizm, malnutrisyon, malignite, kollagen doku hastalıkları, ishal ve steatoreidir (38,59).

Antagonist yönde etkileyenler ise diyetle aşırı miktar K vitamini alımı, hipotroidi, doğuştan warfarin direnci, nefrotik sendromdur (38,59).

#### **2.3.3.14. Warfarinin Besin Etkileşimleri**

Warfarinin etki mekanizması ve metabolizması nedeniyle diyetle alınan K vitamini miktarı önemlidir. Gıdaların içeriğindeki K vitamini miktarına bağlı olarak INR' de dalgalanmalar oluşabilir. Warfarinin ilaç ve besin etkileşimlerinin bakıldığı sistematik bir derlemede 120 tane ilaç ve besinle etkileşimi olduğu ve araştırmalar arttıkça daha da artması beklendiği belirtilmiştir. Beslenmedeki K vitamini oranına bağlı olarak INR düzeylerinde değişimler olmakta ve ciddi kanama ya da trombozlar meydana gelmektedir (6).

K vitaminin diyetle fazla miktarda alımı ile düşük INR arasındaki ilişkiyi araştıran bir çok çalışma mevcuttur (60). Diyetteki K vitamini alımı ile antikoagulasyon arasındaki etkileşime bakan sistematik bir derlemede bazı çalışmalarda K vitamini alımı ile pıhtılaşma stabilitesi arasında negatif ilişki olduğunu belirtilirken, bazı çalışmalarda yeterli antikoagulasyonu sürdürmek için minimum günlük K vitamini miktarının gerekli olduğunu belirtmişlerdir. Diyetteki K vitamini ile pıhtılaşma

arasındaki etkileşimi bildiren çalışmalar, pıhtılaşma üzerindeki etkinin sadece yüksek miktarda vitamin alımı (yani > 150 µg / gün) ile yani 118 gr/gün çiğ marul, 30gr/gün pişmiş ıspanak, 106 gr/gün pişmiş brokoliye eş değer olduğunu belirtmişlerdir. Bu farklı miktarları diyetle alınan K vitaminin besinlere göre değişmesine bağlamışlardır (61). Ayrıca K vitaminin dolaşımdaki konsantrasyonun sit p450 ve VKORC gen polimorfizmleri ve lipoprotein metabolizmasındaki polimorfizmlerden etkilendiği belirtilmiştir (61,62,63,64).

Plazma K vitamini düzeyleri ile en güçlü metabolik bağlantı plazma lipidleridir. Açlık durumunda dolaşımdaki K vitamini ile plazma trigliserit konsantrasyonu arasındaki yüksek derecede anlamlı korelasyonlar hiperlipidemik hastalarda ve sağlıklı yetişkinlerde görülür. Plazma vitamin K seviyelerindeki akut değişikliklerin sağlıklı bireylerde trigliserit düzeyindeki değişikliklere benzer olduğu gösterilmiştir. Araştırmalarda plazmada artmış K vitamini konsantrasyonu olan hastalarda K vitaminin, trigliseritten zengin, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler tarafından taşındığı ve K vitamini plazma konsantrasyonları ve trigliseritler arasındaki güçlü istatistiksel ilişkinin bununla açıklanabildiği belirtilmiştir (63).

Günlük K vitamini ihtiyacı erişkin için 70 - 140 (ortalama 100) mcg arasındadır. Bu miktarda K vitaminin alınmasında sakınca yoktur. Aşırı miktarda K vitamini içeren gıdaların alınması warfarin etkisini engelleyecektir. K vitamini içeren gıdaların diyetten tamamen çıkarılması önerilmemektedir (65). Çalışmalarda VKA' larla tedaviye başlarken diyet alışkanlıklarını değiştirmenin ve K vitamini alımının kısıtlanmasının antikoagülasyon kalitesini artırmak için mevcut verilerle desteklenmediği belirtilmiştir. Önemli olanın istikrarlı beslenme alışkanlığının sürdürülmesi, beslenme düzeninde günlük K vitamini miktarının sabit tutulması, dolayısıyla K vitamini alımındaki geniş değişikliklerden kaçınılması olduğu belirtilmiştir (61,63,65,66).

Warfarin gıda etkileşmesi; çok yüksek oranda K vitamininden zengin diyetle beslenmeye bağlı gelişen warfarin rezistansı, yüksek oranda K vitamini diyetine bağlı düşük antikoagülan etki, düşük oranda K vitamini diyetine bağlı yüksek antikoagülan etki olarak karşımıza çıkabilir (65).

Esas olarak fillokinon şeklinde ortaya çıkan diyetle K vitamini kaynakları özellikle yeşil yapraklı sebzeler, brokoli, lahana, marul, ıspanak ve filizlerdir (63,64). Zeytin, soya fasülyesi ve kanola diğer doğal filakinon kaynaklarıdır. Gıdalardaki fillokinon oranları tablo 7 ' de verilmiştir (65).

Yüksek dozda K vitamini içeren gıdalar; lahana, ıspanak, pazı, maydanoz, semizotu, kıvırcık, marul, leblebi, karaciğer, yeşil çay, brokoli, Brüksel lahanası, şalgam, balık yağı, rokadır.

Orta dozda K vitamini içeren gıdalar; kuşkonmaz, karnabahar, peynir, bezelye, kahve, avakadodur.

Düşük dozda K vitamini içeren gıdalar; kırmızı et, tavuk, yumurta, süt, ekmek, tereyağı, havuç, kereviz, mısır, yeşil fasulye, soğan, pirinç, domates, patates, biber, yerfıstığı, bal kabağı, elma, portakal, çilektir (66).

Yoğurt içinde bulunan bakteriler bağırsaktan K vitamini yapımını arttırarak etkili olur. Warfarin kullanan kişilerin bol yoğurt yemesi uygun değildir (66).

Ayrıca greyfurt ve greyfurt suyu içeriğindeki furanokumarinden dolayı CYP3A4 aktivitesini inhibe edip VKA' ların plazma seviyelerini arttırabilir (67). Bir çok bitkisel takviye ve vitamin desteği warfarinle etkileşebilir (6,68).

Tablo 7: Besinlerdeki fillakinon oranları

Gıda maddesi	Porsiyon	Fillakinon oranı (µg)
Brokoli	100gr	88,0
Brüksel lahanası	100gr	225,0
Lahana	100gr	73,0
Havuç	100gr	12,0
Karnabahar	100gr	12,0
Kereviz	100gr	17,0
Salatalık	50 gr	22
Patlıcan	100gr	2,8
Taze fasülye	100gr	9,7
Bezelye	100gr	19
Yeşil biber	10 gr	3,7

Bamya	100gr	32
Yeşil soğan	100gr	0,4
Turp	100gr	0,3
Ispanak	100gr	324,0
Roka	100gr	130,0
Domates	100gr	4,4
Patates	100gr	1,5

Warfarin tedavisi sırasında hastaların beslenmelerine çok dikkat edilmesi gerekmektedir. Warfarin kullanan hastalara mutlaka eğitimler verilmeli ve karşılaşılabilecek besin-ilaç etkileşimi hakkında bilgilendirilmelidirler. Tedavi başlanırken örnek gıda tabloları hazırlanmalı ve etkileşim konusuna gereken önem verilmelidir.

#### ***2.3.3.15. Warfarinin İlaç Etkileşimleri***

Warfarinle etkileşerek etkisini kuvvetlendiren çok sayıda ilaç ve yiyecek vardır. Warfarin özellikle anti-enfektif maddeler, lipit düşürücü ilaçlar, COX-2 selektifler de dahil NSAI' ler, seçici serotonin geri alım inhibitörleri, amiodaron, omeprazol, fluorourasil ve simetidin ile etkileşmektedir. Bu ilaçlardan biri ile tedaviye başlayan hastalarda, warfarinle etkileşme potansiyeli daha az olan alternatif bir ilaç düşünülmelidir. (örneğin, omeprazol yerine raeprazol ve NSAI yerine asetaminofen). Başlangıcın ilk iki haftasında daha sık INR testi yapılması veya diğer ilaçlar ile tedavinin kesilmesi önerilir.

Warfarinin ilaçlar ile etkileşime girdiği çok sayıda mekanizma vardır. Warfarinin absorpsiyonu, kolestimamin veya sukralfat gibi biyoyararlanımını etkileyen ilaçlar tarafından inhibe edilebilir. Warfarinin protein bağlanması yüksek olması nedeniyle yüksek protein-bağlayıcı ilaçlar (örneğin salisilat, sülfasalazin) ile etkileşime girer. Her iki ilacın yer değiştirmesi meydana gelebilir ve genellikle geçici olmasına rağmen, INR' de doz azaltma ve yakın izleme gerektiren önemli geçici artışlara neden olabilir. Warfarin, sitokromu indükleyen ilaçlar tarafından inhibe edilir. Sit p450 karaciğer enzimleri (örneğin, rifampin, karbamazepin) ve CYP karaciğer

enzimlerini inhibe eden ilaçlar ile etkileşimleri bildirilmiştir (örneğin, metronidazol, simetidin).

CYP2C9, S-warfarinin metabolizmasında en önemli izoenzim olduğundan, bu enzimin güçlü inhibitörleri veya indükleyicileri, warfarin üzerinde önemli etkilere neden olur. Farmakodinamik etkileşimler, trombosit fonksiyonunu ve agregasyonunu etkileyen ilaçlarla oluşabilir ve kanama riskinin artmasına neden olabilirler (örneğin, aspirin, klopidogrel, NSAI' ler) (68).

Warfarinin farmakokinetiğini etkileyen ilaç etkileşimleri esas olarak warfarin metabolizmasında sorumlu olan sitokrom p450 enzimlerinin inhibisyonuna ve aktivasyonuna bağlıdır (R enantiyomeri için CYP3A4 ve 3-5 kat daha güçlü olan S enantiyomeri için CYP2C9). Warfarinin CYP2C9' u indükleyen ilaçlar birlikte kullanılması klirensinin artmasına ve daha az antikoagülan etki göstermesine neden olur. Aşağıdaki tablolarda sitokrom p450 sistemi üzerinden warfarini etkileyen ilaçlar verilmiştir (Tablo 8) (69,70).

Tablo 8: Sitokrom p 450 sistemi üzerinden warfarini etkileyen ilaçlar

Antiaritmik ilaçlar	Mekanizma	Warfarin etkisi
Amiodaron	CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 ve P-gp inhibitörü	↑
Diltiazem	CYP3A4 inhibitörü	↑
Dronedaron	Orta CYP3A4 inhibitörü,	↑
Propafenon	CYP3A4 inhibitörü	↑
Prorapnolol	CYP1A2 inhibitörü	↑
Kinidin	CYP3A4 ve P-gp inhibitörü	↑
Telmisartan	CYP3A4 inhibitörü	↑
Verapamil	CYP3A4 zayıf inhibitörü, P-gp yarışması	↑

Diğer kardiyovasküler ilaçlar		↑
Statinler (atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin ve simvastatin)	CYP3A4 inhibitörü	↑

Antibiyotikler		↑
Klaritromisin ve eritromisin	Orta CYP3A4 inhibitörü, P-gp yarışması	↑

İsoniazid	CYP2C9 inhibitörü	↑
Metronidazol	CYP1A2 ve CYP2C9 inhibitörü	↑
Kinolonlar (ör, siprofloksasin)	CYP1A2 nin güçlü inhibitörü	↑
Rifampisin	CYP3A4 ve CYP2C9 ün indüktörü	↓
Trimetoprim/sülfametaksazol	CYP3A4 inhibitörü	↑

Antiviraller		
HIV proteaz inhibitörleri (ör, ritonavir)	CYP3A4 inhibitörü ve P-gp/Brep yarışması	↑

Fungostatikler		
Flukonazol	Orta derecede CYP3A4, CYP1A2ve CYP2C9 inhibitörü	↑
Itrakonazol,ketokonazol,posakonazol ve vorikonazol	CYP3A4, CYP1A2ve CYP2C9 güçlü inhibitörü, P-gp yarışması	↑

İmmünosupresanlar		
Siklosporin ve takrolimus	P-gp yarışması	↑

Warfarinin antibiyotiklerden sefalekssin, sefradin, sefalosporinler, metronidazol, kotrimaksazol, levofloksasin, norfloksasin, amoksisilin, amoksisilin/klavulanik asit, doksisisiklin ve flukanazol, antitrombosit ilaçlardan aspirin ve klopidogrel, COX-2 selektif NSAİ' ler, antidepresanlardan selektif serotonin reuptake inhibitörleri ve tramadol ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Warfarinin etkinliğini arttıran ve azaltan ilaçlar aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 9,10) (6,39).

Tablo 9: Warfarinin etkinliğini arttıran ilaçlar

<b>Warfarin etkinliğini arttıran ilaçlar</b>
<b>Antibiyotikler:</b> Makrolidler, Penisilin G, Sefalosporinler, Kloramfenikol, Florokinolonlar,eritromisin,metronidazol
<b>Antidepresanlar :</b> Fluoksetin, Sertralin
<b>Antifungallar:</b> Kapesitabin, Flukanazol, itrakonazol,mikonazol (intravajinal, oral, sistemik)
<b>Antikonvülsanlar:</b> Fenitoin, Valproat



<b>H2-reseptör antagonistleri:</b> Simetidin, ranitidin
<b>Hipolipidemik ilaçlar:</b> Klofibrat, simvastatin
<b>İmmüsupresif ilaçlar:</b> Kortizon
<b>Non-steroidal anti-inflammatuarlar:</b> Asetaminofen, aminosalisilik asit , aspirin, diklofenak, piroksikam
<b>Proton pompa inhibitörleri:</b> Lansoprazol, omeprazol
<b>E vitamini</b>
<b>Diğer ilaçlar:</b> androjenler, tiroksin, glukagon,allopurinol,tamoksifen,danazol

Tablo 10: Warfarinin etkinliğini azaltan ilaçlar

<b>Warfarinin Etkinliğini Azaltan ilaçlar</b>
<b>Alkol</b>
<b>Tüberküloz ilaçları:</b> Rifampin
<b>Antifungallar:</b> Griseofulvin
<b>Antikonvülsanlar:</b> Karbamazepin
<b>Antipsikotikler:</b> Haloperidol
<b>Hipolipidemikler:</b> Atorvastatin, pravastatin
<b>İmmüsupresifler:</b> Azatiopurin
<b>Antitroid ilaçlar:</b> Metimazol, propiltiourasil
<b>Barbitüratlar:</b> Fenobarbital, sekobarbital
<b>Vitaminler:</b> C vitamini (yüksek doz), K vitamini
<b>Diüretikler:</b> tiazid diüretikler
<b>Diğer ilaçlar:</b> Oral kontraseptifler, sükralfat, spirinolakton,kolestiramin

Ayrıca warfarinin diğer antikoagülanlar (heparin gibi), antiplatelet ilaçlar (örn., asetilsalisilik asit, klopidogrel, dipiridamol, sülfipirazon ve tiklopidin) ve COX-2 selektiflerde dahil olmak üzere tüm NSAİ' ler ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Örneğin, yapay kalp kapakçıkları gibi kanama riskinden daha çok yarar sağladığı kanıtlanmadıkça bu ilaçların warfarin ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır (6,34).

### 2.3.3.15. Warfarin Direnci

Warfarin dozunun günde 15 mg ya da haftada toplam 105 mg' ın üzerine çıkılmasına rağmen INR istenilen etkin düzeye ulaşamamış ise warfarin direnci söz konusudur. Bu durumda bakılabiliyorsa VCORC1 (vitamin K epoksi

redüktazkompleksi subunit 1 veya CYP2C9 (sitokrom p4502C9) polimorfizimlerine bakılması gerekir. Tedavide yakın takip yapılabilecekse daha yüksek doza çıkılması (145 mg/hafta), takip edilemeyecekse LMWH veya YOAK' lar ile devam edilmesi uygun olacaktır (39).

#### **2.3.4. Yeni Oral Antikoagulanlar**

UFH ve LMWH' in parenteral uygulanması ve heparin ile indüklenmiş trombotopeni riskinden dolayı, warfarinin ise sık izleme ve dozaj ayarlaması gerektirmesi, çoklu ilaç-ilaç, ilaç-yiyecek ve ilaç-hastalık etkileşimleri, uzun bir yarı ömre ve gecikmiş bir antikoagulan etkiye sahip olması ve genellikle köprüleme tedavisi gerektirmesi nedeniyle yeni antikoagulan ilaçlara ihtiyaç duyulmuştur.

Mevcut olan dört YOAK, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edokabandır. YOAK' lar, valvüler olmayan AF' de venöz tromboembolizm ve inme profilaksisinin önlenmesi ve tedavisinde, VTE' nin profilaksisi ve tedavisinde kullanılır. Klinik çalışmalarda bu ilaçların etkinliği ve güvenilirliğinin warfarin ile benzer olduğu, kullanımının daha pratik olduğu ve optimum tedaviyi gerçekleştirmek için dikkatli doz ayarlaması ve izlemi gerektirmediği gösterilmiştir. Spesifik antidotları yoktur (37,69,71,73,74,76).

Uzun süreli antikoagulasyon ihtiyacı olan hastalarda oral seçenek olarak 2010 yılında, oral doğrudan trombin inhibitörü dabigatran (Pradaxa), 2011 yılında oral doğrudan faktör Xa inhibitörü rivaroksaban (Xarelto) ve 2012 yılında oral faktör Xa inhibitörü apixaban (Eliquis) FDA onayı almıştır.

Bugüne kadar YOAK' lar ile genetik faktörlerle hiçbir etkileşim bildirilmiştir. Yine de YOAK' ların plazma konsantrasyonlarını değiştirebilecek herhangi bir etkileşime dikkat etmesi önemlidir (Sitokrom p 450 enzimleri, P glikoprotein inhibisyonu, indüksiyonu gibi). P-glikoprotein (P-gp) ve / veya CYP450' yi indükleyen ilaçlar YOAK plazma konsantrasyonlarını azaltabilir ve tromboembolik olaylar için riski artırabilir. P-gp ve / veya CYP3A4' ü önleyen ilaçlar YOAK konsantrasyonlarını arttırabilir ve dolayısıyla kanama riskini arttırabilir (69,71,73,74,76).

YOAK' ların antiplatelet ajanlarla (örn., aspirin, P2Y12 inhibitörleri) ve steroidal olmayan antienflamatuar ilaçlarla birlikte kullanıldığı hastalarda, hemostaz ve kanama riski artabilir. Bu ajanların YOAK ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalı ve/veya özel olarak önerilmedikçe sınırlı tutulmalıdır (78).

Dört büyük randomize kontrollü çalışmadan elde edilen havuzlanmış bir analizde YOAK' ların sistemik emboli ve kanama olaylarını önlemede warfarinden daha yararlı olduğu bulunmuştur (79). Aynı çalışmada inme önleme için antikoagülasyon ve antiplatelet tedavisini birlikte alınmasının tromboembolik olaylarda ilave bir faydası olmadığı fakat tek başına antikoagülasyon ile karşılaştırıldığında, artmış kanama riski olduğu bulunmuştur (79,80).

Dabigatran, oral direkt trombin inhibitörüdür. Valvüler olmayan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sistemik embolizm ve inmenin önlenmesi için endikasyonu vardır (37, 71). ACCP, hasta böbrek fonksiyonu açısından uygunsuzsa günde iki kez 150 mg dabigatranı warfarine kıyasla daha çok önermektedir (38). Dabigatran izlem ve doz ayarı gerektirmez. Antidodu yoktur. Karaciğer yetmezliği olan hastalar ve obez olan hastalar için sınırlı veri mevcuttur ve renal fonksiyon izlemi gerektirir. Dabigatranın warfarinle karşılaştırıldığı bir çalışmada atriyal fibrilasyonu olan hastalarda 150 mg' lık dozda verilen dabigatranın, daha düşük inme ve sistemik embolizm oranları, ancak benzer major kanama riski gösterdiği bulunmuştur (37, 71). Günde 2 kez 150 mg dabigatran ile daha yüksek dispepsi ve major gis kanama riski bulunmuştur. Yüksek riskli ortopedik cerrahilerde VTE profilaksisi için etkili olduğu gösterilmiştir. Postoperatif bir ile dört saat içinde başlanan üç yüksek dozdaki dabigatran, ameliyat öncesi başlanan enoksaparinden (günde bir kez 40 mg) belirgin şekilde daha etkili bulunmuştur. Fakat kanama olaylarında artışa yol açmıştır (72).

Edoksaban, oral direkt trombin inhibitörüdür. Edoksaban ve warfarinin karşılaştırıldığı bir çalışmada yüksek doz edoksaban (60 mg) sistemik emboli ve inmede warfarinden daha etkili bulunmuştur. İskemik inme warfarin ve yüksek doz edoksaban ile benzer, düşük doz (30 mg) edoksaban ile daha yüksek bulunmuştur. Hemorajik inme insidansı ve kardiyovasküler nedenlerden ölüm oranı hem yüksek hem düşük doz edoksaban rejiminde de warfarine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Warfarine kıyasla, edoksaban, sürekli kanama, majör kanama, kafa içi

kanama ve hayati tehlike içeren kanama dahil tüm kanama tiplerinde daha düşük riske sahip bulunmuştur. Tek istisna olarak, yüksek doz edoxaban ile daha sık görülen, ancak düşük doz edoxaban ile warfarin ile olduğundan daha az sıklıkta meydana gelen gastrointestinal kanama olarak belirtilmiştir (73).

Apixaban, direkt etkili oral faktör Xa inhibitörüdür. Günde iki kez 5 mg kullanım önerilir. Hasta 80 yaş veya üstüdeyse, 60 kg veya daha düşük vücut ağırlığındaysa veya serum kreatinin düzeyi >1,5 mg/dl den yüksekse günde 2 kez 2,5 mg önerilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir. Valvüler olmayan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sistemik embolizm ve inmenin önlenmesi için de endikedir. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda apixaban, inme veya sistemik emboliyi önlemede warfarinden daha üstün bulunmuştur ve daha az kanama ve daha düşük mortalite ile sonuçlanmıştır (37,74). VTE profilaksisi için yapılan bir çalışmada diz protezi ameliyatı tamamlandıktan 12-24 saat sonra başlayan 2,5 mg' lik bir dozda uygulandığında, apixabanın enoxaparin ve warfarin ile ilgili mevcut bakım standartları ile karşılaştırılabilir bir fayda-risk profili gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu rejimin ortopedik cerrahilerde faz III programında değerlendirileceği belirtilmiştir (75).

Rivaroksaban direkt etkili, oral kullanılan faktör Xa inhibitörüdür. Diz veya kalça protezi ameliyatı geçiren hastalarda derin venöz trombozunun önlenmesi, derin venöz tromboz ve pulmoner emboli tedavisi, tedavi sonrası tekrarlayan derin venöz trombozu ve pulmoner emboli riskinin azaltılması ve valvüler olmayan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sistemik embolinin önlenmesi için endikedir. Nonvalvüler AF' si olan orta ve yüksek riskli hastalarda warfarin ile karşılaştırıldığında inme veya sistemik emboli oluşumunun önlenmesinde warfarine karşı düşük olmadığı bulunmuştur. İntrakraniyal ve ölümcül kanama rivaroksaban grubunda daha az görülmekle birlikte, iki çalışma grubu arasında majör ve klinik olarak önemli majör kanama oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır (76). Ortopedi ameliyatı geçiren hastalarda, rivaroksabanın VTE' nin önlenmesindeki rolünü enoksaparin ile karşılaştıran çalışmada, rivaroksaban kanama riskini önemli ölçüde artırmadan toplam VTE ve tüm nedenlere bağlı ölümü önemli ölçüde azaltmıştır (77).

## 2.4. ATRİYAL FİBRİLASYON:

AF, en yaygın görülen kardiyak aritmidir. Dünyada atriyal fibrilasyonun (AF) prevalansı yaklaşık %1,5-2' dir ve riski yaşla artmakta olup 75 ile 85 yaş arası hastalarda sıktır. Hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, obezite, diyabet ve kronik böbrek hastalığı, KOAH ve uyku apnesi olan hastalarda AF prevalansı artmıştır (81,82). AF' de en sık görülen semptomlar çarpıntı, yorgunluk ve nefes darlığıdır. Ayrıca AF' li hastalarda baş dönmesi, uykuya eğilim, anksiyete, huzursuzluk, halsizlik, psikososyal stres, senkop, egzersiz durumunda azalmış vücut tolerasyonu, göğüs ağrısı, göğüste bası ve nefes darlığı hissi v.b. olabilir (83). AF tanısı için, EKG ile düzensiz RR aralığı ve belirgin P dalgasının olmadığı ritmin belgelenmesi gerekir.

Bireylerdeki semptomların günlük aktiviteleri etkileme durumunu ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla, Avrupa Kalp Ritim Derneği (EHRA) “EHRA Semptom Skalası” nı oluşturmuştur. ESC 2016 kılavuzunda AF hastalarında EHRA skorunun kullanılması güçlü bir öneri olarak yer almaktadır (84). (Tablo 11)

Tablo 11: Modifiye EHRA Semptom Skalası

Modifiye EHRA skorlaması	Semptom	Açıklama
1	Yok	Semptoma yol açmayan AF
2a	Hafif	AF ilişkili semptomlar ile günlük aktiviteleri etkilenmiyor
2b	İlımlı	AF ilişkili semptomlar ile günlük aktiviteleri etkilenmiyor, fakat hasta semptomlardan rahatsızlık duyuyor
3	Şiddetli	AF ilişkili semptomlar ile günlük aktiviteleri etkileniyor
4	İleri derece	Normal günlük aktivitelerini gerçekleştiriyor

AF, beş kat artmış inme riski, üç kat artmış konjestif kalp yetmezliği insidansı, yüksek mortalite, hastaneye yatışlar ve bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilidir (81,82). Son kılavuz yeni tanı AF' li hastalarda, hemodinamik dengesizliği değerlendirmeyi, presipite edici faktörlerin (örneğin, tirotoksikoz, sepsis veya postoperatif AF) ve altta yatan kardiyovasküler rahatsızlıkların varlığını değerlendirmeyi, inme riski ve

antikoagülasyon ihtiyacı, kalp hızı ve hız kontrolü ihtiyacını değerlendirmeyi ve ritm kontrolü ve semptomları değerlendirmeyi önerir (84).

AF yönetiminde komorbid faktörlerin kontrolü, tromboembolik komplikasyonların önlenmesi, hız ve ritm kontrolünün sağlanması önerilmektedir. Komorbid faktörlerin kontrolü; obezite için kilo vermeyi, HT için kan basıncı kontrolünü, koroner arter hastalığı için statin ve antiplatelet tedavi ve revaskülarizasyonun sağlanmasını, diyabet için glisemik kontrolün sağlanmasını içerir.

Tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için, oral antikoagulanlar kullanılır. AF' li hastalarda OAK' lar inmeyi ve mortaliteyi azaltırlar. Antikoagulanlarla artmış kanama riskinden dolayı tromboemboli riskinin, kanama riskinden daha yüksek olduğu hastalarda kullanılmalıdır. Düşük riskli hastalar hariç (< 65 yaş, lone AF' si olan kadın ve erkek hastalar) hariç tüm hastalarda antikoagülasyon önerilmektedir (82). İnme profilaksisi başlanacak hastaların seçimi için 2016 ESC AF kılavuzu tarafından CHA2DS2VASc (Congestiveheart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Sex category) inme skorlaması önerilmektedir (84). CHA2DS2-VASc skoru 0, 1, 2, 3 olan hastalarda yıllık inme oranları sırasıyla ortalama % 0,8, % 1,7, % 2,6 ve % 3,2 olarak bildirilmiştir (82).

Tablo 12: CHA2DS2VASc skorlaması

	Puan
Konjestif kalp yetmezliği/sol ventrikül işlev bozukluğu	1 puan
Hipertansiyon (iki ölçümde istirahat kan basıncı > 140/90 yada HT tedavisi alan hastalar	1 puan
75 yaş ve üstü olan hastalar	2 puan
Diyabetes mellitus (AKŞ> 125mg/dl olan yada oral hipoglisemik veya insülin kullanan hastalar	1 puan
İnme/Geçici iskemik atak/tromboembolizm	2 puan
Damar hastalığı (miyokart enfarktüsü, periferik arter hastalığı, aort plağı öyküsü)	1 puan
Yaş 65–74	1 puan
Kadın cinsiyet	1 puan

CHA2DS2VASc skoru  $\geq 1$  olan erkek hastalarda ve kadınlarda skoru  $\geq 2$  olan hastalarda antikoagülasyonun fayda sağladığı gösterilmiştir. CHA2DS2VASc skoru  $\geq 2$  olan erkeklerde ve skoru  $\geq 3$  olan kadınlarda OAK önerilmektedir (84). CHA2DS2VASc skoru sıfır olan ve risk faktörü olmayan yani 65 yaş altı hastalarda, antikoagülasyon önerilmemektedir.

AF' de inmelerin ve sistemik embolinin önlenmesi için VKA kullanılabilir. Ancak VKA'ların terapötik aralıkları dardır, sık izlem ve doz ayarı gerektirirler. Bu yüzden çeşitli yeni antikoagülen ilaçlar olan oral direkt trombin inhibitörleri (örn., dabigatran) ve oral faktör Xa inhibitörleri (örn., rivaroksaban, apixaban, edoksaban, betriksaban, YM150, vs.) geliştirilmekte ve araştırılmaktadır (74).

Apixabanın, ARISTOTLE (Atriyal Fibrilasyonda İnme ve Diğer Tromboembolik Olaylarda İndirgeme için Apixaban) çalışmasında, günde iki kez 5 mg dozunda inme veya sistemik emboliyi, warfarine kıyasla %21 oranında azalttığı, majör kanamada %31 azalma yaptığı ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde %11' lik bir düşüş (tümü istatistiksel olarak anlamlı) sağladığı gösterilmiştir (74). Apixaban, AF hastalarında aspirinle karşılaştırılan tek YOAK' dır. AVERROES çalışmasında apixaban, aspirin ile karşılaştırıldığında inme veya sistemik embolide %55 oranında düşüş bulunmuştur. Major kanama veya intrakraniyal kanama oranlarında ise hiç ya da sadece çok az bir fark bulunmuştur (85).

Dabigatran, RE-LY (Uzun Süreli Antikoagülasyon Tedavisinin Rastgele Değerlendirilmesi) çalışmasında, günde iki kez 150 mg dabigatran, büyük kanama olaylarında anlamlı bir fark olmadan, inme ve sistemik embolizmi warfarine kıyasla %35 oranında azaltmıştır. Günde iki kez 110 mg dabigatran, %20 daha az majör kanama olayıyla inme ve sistemik emboli önlenmesinde warfarinle eş değer bulunmuştur. Her iki dabigatran dozu, hemorajik inme ve intrakraniyal hemorajiyi önemli ölçüde azaltmıştır. Günde iki kez 150 mg dabigatran, iskemik inmeyi %24 ve vasküler mortaliteyi %12 azaltırken, gastrointestinal kanama %50 oranında arttırmıştır (71).

Eğer hasta düşük bir kanama riski taşıyorsa (HAS-BLED skoru 0-2) inme ve sistemik embolizm önlenmesinde iyileşmiş etkinliği göz önünde bulundurularak (warfarin ile karşılaştırıldığında, daha düşük intrakraniyal hemoraji oranları ve benzer

majör kanama olayı oranları), dabigatran 150 mg düşünölebileceği ve eğer hastada ölçölebilir bir kanama riski varsa (HAS-BLED skoru  $\geq 3$ ), inme ve sistemik embolizm önlenmesinde benzer etkinlik göz önünde bulundurularak (ancak VKA'ya karşı, daha düşük intrakraniyal hemoraji majör kanama olayı oranları) dabigatran 110 mg kullanılabilir. belirtilmiştir.

HAS-BLED skoru hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer işlevi, inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş (>65), eşzamanlı olarak ilaçlar veya alkol kullanılarak hesaplanmaktadır. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğunun, ilaç ve alkol kullanımın her biri için birer puan ve diğer faktörler birer puan alınarak hesaplanmaktadır. HAS-BLED skorunun 3 veya daha fazla olması yüksek kanama riski olarak tanımlanmakta ve bu hastaların K vitamini antagonistleri veya aspirin ile tedavisinde dikkatli olunması önerilmektedir. Skoru üç ve üzerinde olan hastalar düzenli aralıklarla gözlenmeli ve potansiyel olarak geri döndürölebilir kanama risk faktörlerini düzeltmeye çalışılmalıdır. Bu skora tek başına hastaları OAK tedavisinden çıkarmak için kullanılmamalıdır. Bu skora yararı, klinisyenlerin kanama riski konusunda bilgilendirilmiş bir değerlendirme yapabilmelerini ve önemlisi, kontrolsüz kan basıncı, aspirin/steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaç (NSAII) kullanımı, labil INR vb. gibi kanamanın düzeltilebilen risk faktörlerini düşünmelerini sağlamaktır (78).

Edoxabanın, günde bir kez 60 mg kullanıldığında, AF' de inme veya sistemik embolizmi %21 oranında azalttığı ve majör kanama olaylarını warfarine kıyasla %20 oranında azalttığı bulunmuştur. Günde bir kez 30 mg edoxaban, inmeyi önlemek için warfarine karşı düşük bulunmamış ancak majör kanama olaylarını %53 oranında azalttığı gösterilmiştir (73).

Hız kontrolü için farmakolojik tedavide  $\beta$ -blokerler blokerler (bisoprolol, karvedilol, metoprolol, nebivolol, esmolol), non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri (verapamil ve diltiazem), kardiyak glikozidler ( Digoksin ve Digitoksin), dronedaron, amiodaron kullanılabilir (84).

Ritm kontrolü için  $\beta$ -blokerler, dronedaron, amiodaron, sotalol, propafenon, flekainid, disopiramid kullanılabilir (84).



### 2.3. Venöz Tromboemboli ve Pulmoner Embolisi Olan Hastalarda Yönetim

Pulmoner tromboembolizm, genellikle derin ven trombozunun erken bir komplikasyonudur. Bacak derin venleri başta olmak üzere, tüm venlerde oluşabilen trombüslerden kopan parçalar pulmoner arterleri ve/veya dallarını tıkayarak PE' ye neden olurlar. Pulmoner tromboembolizm ve DVT çoğunlukla birbirlerine eşlik ederler. Bu nedenle venöz tromboembolizm (VTE) terimi, iki hastalığı birlikte ifade etmek için kullanılır. Semptomatik VTE' li hastaların yaklaşık üçte biri pulmoner emboli (PE) gösterirken, üçte ikisi yalnızca derin ven trombozunu (DVT) gösterir (39).

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; “1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagulabilite, 3- Staz” olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının % 75' inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanır (86).

Venöz tromboembolizm için genetik risk faktörleri; Aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden), Protrombin G20210A mutasyonu, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Antitrombin III eksikliği, Hiperhomosisteinemi, Faktör VIII artışı, Faktör VII eksikliği, Konjenital disfibrinojenemi, Plazminojen eksikliği ve Faktör IX artışıdır (39,87,88).

Edinsel risk faktörleri ise alt ekstremité kırığı, kalça veya diz replasmanı, majör cerrahi (pelvik, abdominal), major travma, miyokard infarktüsü, spinal kord yaralanması, immobilizasyon, konjestif kalp yetmezliği, kemoterapi, antifosfolipid sendromu, oral kontraseptif kullanımı, östrojen tedavisi, kanser, inme, şişmanlık, ileri yaş ,gebelik/lohusalık, santral venöz kateter, polisitemia vera, uzun süreli seyahat, nefrotik sendromdur (39,88).

Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan başlıca risk faktörüdür. Son 45 - 90 gün içerisinde gerçekleşen cerrahi girişim, VTE riskini 4-22 kat artırır. Cerrahi girişimlerde DVT ve ölüme yol açan PE riski en çok kalça kırığındadır (DVT %25-35 ve PE %2-4). Daha sonra sırasıyla kalça ve diz replasmanı, abdominal ve pelvik kanser cerrahisi, kanser dışı abdominal cerrahi ve koroner arter bypass cerrahisi gelmektedir. Bu yüzden bu hastalara antikoagulan profilaksisi önerilmektedir (88).

Derin ven trombozunun (DVT) tipik semptomları; alt ekstremitede, özellikle de baldırda ağrı, ağırlık hissi ve kramplardır. Bu semptomlar günler içinde yavaş yavaş artabilir, bir evreden sonra aniden daha hızlı seyrederek bacakta şişme ve siyanotik renk değişikliği gelişir. Fizik muayenede; tüm bacakta çap artışı, tek taraflı baldırda çap artışı (diğerine kıyasla > 3 cm çap farkı), tek taraflı gode bırakan ödem ve yüzeysel venlerde dilatasyon gözlenir. Ayrıca popliteal alandaki venlerde duyarlılık, dizin ekstansiyonu ile popliteal bölgede ağrının provoke olması, ayağın dorsofleksiyonu ile baldırdaki ağrının tetiklenmesi (Homan's belirtisi) gibi bulgular saptanabilir (39).

Pulmoner emboli klinik tabloları; masif (yüksek riskli), submasif (orta riskli) ve nonmasif (düşük riskli) olarak sınıflandırılır. Masif PE' de, hipotansiyon-şok veya kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği, akut sağ ventrikül yetmezliği mevcuttur. Senkop geçiren, ağır hipoksemisi olan, kardiyak arrest geçiren, kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalar; masif PE açısından değerlendirilmelidir. Submasif PE' de, normal sistemik kan basıncına karşılık, ekokardiyografide saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları vardır. Non-masif PE'de ise sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir (39).

PE' de ani gelişen dispne ile takipne en sık rastlanan semptom ve bulgudur. Diğer semptomlar açıklanamayan dispne, batıcı veya atipik göğüs ağrısı, hemoptizi , çarpıntı, senkop/presenkop, anksiyete, öksürük, bacakta şişme, kızarıklık, ağrıdır.

PE bulguları; takipne (> 20/dk,) taşikardi (> 100/dk), raller, DVT bulguları, ateş, 3.veya 4. kalp sesi, pulmoner seste şiddetlenme, triküspit yetersizliği üfürümü duyulmasıdır (39).

PE kuşkusu ile başlanan antikoagülan tedavinin yüksek kanama riski olasılığı nedeniyle, tanının en kısa sürede doğrulanmasını ya da dışlanmasını gerektirmektedir. Klinik bulguların hastalığa özgü olmaması nedeniyle klinik olasılık değerlendirilmesi için Wells ve Modifiye Cenevre skorlaması kullanılır (90,91,92).

Acil polikliniğe PE kuşkusu ile başvuran hastalarda yapılan pulmoner anjiyografi kontrollü 4 çalışmayı içeren bir analizde, Wells ve Cenevre skorlamasının uygulandığı olgularda; kliniği düşük olasılıklı olarak bulunanlarda kanıtlanmış PE prevalansı %10, orta olasılıklılarda %30-40 ve yüksek olasılıklı bulunanlarda %67-81

olarak saptanmıştır. Bu bulgular, düşük/orta klinik skorlamanın özellikle D-dimer gibi non-invazif tanı yöntemlerinin negatifliği ile birlikte PE' nin dışlanmasını öngörebileceğini göstermektedir (39).

Tablo 13: Wells (Kanada) pulmoner tromboemboli klinik tahmin skorlaması

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3,0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3,0
Taşikardi (>100/dk)	1,5
Son 4 hafta içinde immobilizasyon veya cerrahi öyküsü	1,5
Daha önce DVT veya pulmoner emboli öyküsü	1,5
Hemoptizi	1,0
Kanser varlığı	1,0

Toplam puan: < 2 düşük klinik olasılık

≤4 puan: PE olası değil

2,0- 6,0 puan: Orta klinik olasılık

>4 puan: PE olası

>6,0 puan: Yüksek klinik olasılık

Tablo 14: Modifiye Geneva (Cenevre) skorlaması

Bulgu	Puan
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremitte fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı: 75-94/dakika	3
Kalp hızı: >95/dakika	5
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı 4 bacakta ödem-şişlik	4

Toplam puan: 0-3 puan: Düşük olasılık

0-5 puan: PE olası değil

4-10 puan: Orta olasılık

>6 puan: PE olası

≥11 puan: Yüksek olasılık

Tanıda öncelikle D dimer testi, Wells ve Cenevre skorlaması kullanılır. Ayrıca EKG ve PAAG tanıya yardımcıdır. PAAG' de çizgisel (subsegmental) atelektazi, plevral tabanlı opasite (Hampton hörgücü), plevra sıvısı, diyafragma yükselmesi, pulmoner arter genişlemesi, ani damar kesilmesi, sağ ventrikül belirginleşmesi, lokal damarlanma azalışı-saydamlık artışı (Westermarck işareti) görülebilir.

EKG' de sinüs taşikardisi, akut kor pulmonale paterni (S1Q3T3), DIII ve aVF'de Q dalgası, V1' de QR, sağ aks sapması, sağ ventrikül yüklenme bulguları (V1-V3 ya da V4' e kadar T dalgasında negatifleşme, V5'de S dalgası, sağ dal bloğu, V4-6' da ST çökmesi, V1, aVR ve DIII' de ST yükselmesi ) görülebilir. PAAG ve EKG bulguları PE 'ye spesifik değildir. Nonmasif PE olgularında EKG bulguları genellikle normaldir. Submasif ve masif PE olgularında, akut sağ ventrikül yüklenmesi ve iskemiye ilişkin EKG bulgularına sıkça rastlanır (39).

Nonmasif pulmoner embolide Wells ve Cenevre skorlamasında klinik şüphe düşük-orta veya PE olası değil ise D dimer istenir. Negatif ise tanı dışlanır. Pozitif ise multidedektörlü BT anjiyografi yada V/P sintigrafisi istenir.

Yüksek veya PE olası ise antikoagulan tedavi başlanıp multidedektörlü BT anjiyografi yada V/P sintigrafisi istenir. Negatif ise dışlanır ve antikoagulan kesilir, pozitif ise antikoagulan devam edilir.

Masif PE kuşkusunda hemen heparin başlanır, hemodinami düzeltilir. MD-BT çekilir, pozitif ise trombolitik tedavi yada embolektomi yapılır (39).

Pulmoner emboli tedavisinde; hızlı antikoagülasyon iv UFH veya sc LMWH veya s.c.fondaparinux gibi parenteral antikoagulan ajanlarla ve YOAK'lar ile sağlanır. Daha sonra tedaviye genellikle oral K vitamini antagonistleri veya YOAK'lar ile devam edilir. En az üç ay süresince (3-6 ay) uygulanan antikoagulan tedavi (sekonder profilaksi) nüks ve erken mortaliteyi belirgin olarak azaltır (93).

Akut DVT/PE tanısı olan hastalarda, başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin i.v. bolus uygulanır. Ardından 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda, %5' lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir (94). APTZ' nin normal değerinin 1,5 - 2,5 katı olması istenmektedir. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı istenen düzeye çıkana kadar ilk 24 saat boyunca her altı saatte bir APTZ değeri ölçülür. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı istenen düzeye ulaşıldıktan sonra

günlük ölçümlere geçilir. Hedef APTZ değerine ulaşıldığında K vitamini antagonisti başlanır (genellikle ilk 24 saat içinde). En az beş gün heparin ve K vitamini antagonisti birlikte verilir. INR değeri 24 saat arayla iki defa 2,0-3,0 aralığında bulunduğunda UFH kesilir. INR değeri 2,0-3,0 arasında tutulacak şekilde K vitamini antagonisti ile en az 3 ay tedaviye devam edilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda LMWH yerine UFH tercih edilmelidir. DVT' si olan kanser hastalarında 3-6 ay süreyle LMWH ardından, LMWH veya warfarin ile kanser iyileşene kadar uzun tedavi önerilir.

Yeni oral antikoagulanlardan, rivaroksaban, DVT ve nonmasif PE için akut dönemde 3 hafta süre ile günde 2 kez 15 mg/gün dozunda kullanılır. Ardından 20 mg/gün tek doz olarak uzun süreli idame tedavisine (sekonder profilaksi) geçilir. Ülkemizde de bu şekilde ruhsatludur (39).

Dabigatran, profilakside warfarin kadar etkili ve benzer kanama yan etkisine sahip bulunmuştur (95). Nonmasif PE' nin uzun süreli idame tedavisinde günde 2 kez 150 mg dozunda kullanılabilir. 80 yaşın üzerinde, gastrit, özofajit ve gastroözofageal reflü varlığında günde 2 kez 110 mg önerilmektedir. Kreatinin klirensi < 30 mL/dk olanlarda kullanımı önerilmez.

Apiksaban, nonmasif VTE tedavisinde akut dönemde 7 gün 2 x10 mg, uzun süreli idame tedavisinde günde 2 kez 5 mg olarak önerilmektedir. Akut dönemde standart tedavi kadar etkin olduğu ve uzun süreli idame tedavisinde warfarine göre daha az major kanama yaptığı bildirilmiştir (96).

Edoksaban, yapılan faz III çalışmada akut VTE' li hastalarda en az beş günlük heparin tedavisini takiben 60 mg/gün tek doz verilen edoksabanın warfarin kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada edoksaban grubunda daha az sıklıkta kanama meydana geldiği bildirilmiştir (97).

## **2.6. Protez Kalp Kapağı Olan Hastalarda Yönetim**

Warfarin mekanik ve biyoprotetik kalp kaçak replasmanı veya onarımı yapılan hastalarda kullanılan antikoagulandır. Antitrombotik tedavi yönetimi, tromboembolizmin değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrolünü ve antitrombotik ilaçların kullanımını kapsamalıdır (98).

Mekanik kapak replasmanı olan hastalar için önerilen INR değerleri takılan protezin trombojenitesine ve hastaya ait risk faktörlerine göre değişmektedir. Hastaya ait risk faktörleri mitral veya triküspid kapak replasmanı, önceki tromboembolizm, atriyal fibrilasyon, herhangi bir derecedeki mitral darlığı; Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun < %35 olmasıdır.

Trombojenitesi düşük olan kapaklar için (Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Açık Pivot, St Jude Medical, On-X, Sorin Bicarbon ) risk faktörü olmayan hastalarda hedef INR 2,5, 1 veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda hedef INR 3,0' dır.

Trombojenitesi orta olan kapaklar için (Yetersiz veri olan diğer bileaflet kapaklar) için risk faktörü olmayan hastalarda hedef INR 3,0, bir veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda hedef INR 3,5' tir.

Trombojenitesi yüksek olan kapaklar için (Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (Ball-cage), Bjork-Shiley ve diğer tilting-diskli kapaklar) risk faktörü olmayan hastalarda hedef INR 3,5, bir veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda hedef INR 4,0' dır (99).

Protez kapak replasmanı olan haastalarda, antitrombotik tedavi, endokardit profilaksisi ve romatizmal kalp hastalığı olan hastalarda, romatizmal ateşe karşı ikincil uzun vadeli profilaksi önerilir.

Protez kapağı olan yada geçirilmiş endokardit öyküsü olan hastalarda dental ve kutanöz hijyen ile ilgili sıkı aseptik önlemler tavsiye edilmektedir. Antibiyotik profilaksisi, dişeti ya da dişlerin periapikal bölgesinin ve oral mukozanın manipülasyonunu içeren dental işlemlerde önerilmektedir.

Ameliyat sonrası antikoagulan tedavi gerekiyorsa, tedaviye ameliyattan sonraki ilk günlerde UFH ile başlanmalıdır. VKA' lar ile ömür boyu tedavi önerilmektedir. VKA kullanımına rağmen tromboemboli gelişen hastalarda tedaviye düşük doz aspirin (75-100 mg/gün) eklenmesi önerilir (99).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Amacı ve Türü**

Bu tez çalışmasında warfarin kullanan hastaların bilgi düzeyleri ve bazı özellikleri araştırılmıştır. Bu araştırma warfarin kullanan hastaların tedaviye uyumları, yaş, cinsiyet, meslek, eğitim düzeyi, geliri ve yaşadığı yer gibi sosyodemografik değişkenleri warfarin kullanım nedenlerine göre karşılaştırmak, bilgi düzeylerini ve aile hekimine warfarin ile ilgili danışma durumlarını belirlemek amacıyla planlanmış, kesitsel ve tanımlayıcı bir yöntem ile yürütülmüştür. Warfarin kullanan hastaların bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu ve eğitime gereksinimleri olduğu hipotezi sınanmıştır.

#### **3.2. Araştırmanın Projesi**

Bu araştırma için Pamukkale Üniversitesi (PAÜ) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmanın yapılmasında etik açıdan sakınca olmadığına dair 05.03.2019 tarih ve 05 sayılı karar ile onay alınmıştır.

#### **3.3. Araştırmanın Yeri**

Araştırmamız Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğinde yapılmıştır.

#### **3.4. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme**

Araştırmamızın evrenini Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniği'ne, 01.04.2019 - 15.09.2019 tarihleri arasında başvuran warfarin kullanan hastalar oluşturmuştur. Araştırmamızda örneklem seçimine gidilmemiş olup tüm evrene ulaşmak hedeflenmiştir. Hastaların sık kontrollere gelmesi ve sürekli aynı hastaların başvurması nedeniyle 202 hastaya ulaşılmıştır.

#### **3.5. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- Herhangi bir nedenle bir yıldan uzun süredir warfarin kullanan hastalar
- 18 yaşın üzerinde olan hastalar
- Türkçe bilen hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar
- Sağlık durumu anket çalışması yapmaya elverişli olan hastalar

### **3.6. Araştırmadan Hariç Tutulma Kriterleri**

- Bir yıldan kısa süredir warfarin kullanan hastalar
- 18 yaşın altında olan hastalar
- Türkçe bilmeyen hastalar
- Mental veya kognitif fonksiyon bozukluğu olan hastalar
- Sağlık durumu anket çalışması yapmaya elverişli olmayan hastalar

### **3.7. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri**

#### **3.7.1. Araştırmanın Bağımlı Değişkenleri**

- Warfarin bilgi düzeyi

#### **3.7.2. Araştırmanın Bağımsız Değişkenleri**

- Yaş
- Cinsiyet
- Meslek
- Eğitim durumu
- Medeni hali
- Geliri
- Yaşadığı yer
- Kronik hastalık öyküsü
- Operasyon öyküsü
- Düzenli olarak kullandığı ilaçlar
- Warfarin kullanma nedeni
- Warfarin kullanma süresi
- Warfarin hakkında bilgi alma durumu
- Kontrole gitme düzeni ve sıklığı
- İlaç kullanma düzeni
- Aile hekimine warfarin kullanımını belirtme durumu
- Aile hekiminden warfarin hakkında bilgi talep etme durumu
- Aile hekimine işlem öncesi warfarin dozunu değiştirme konusunda danışma durumu



- Aile hekimi tarafından başlanan ilaç hakkında bilgi talep etme durumu

### **3.8. Veri Toplama Araçları**

Araştırmanın verileri literatür tarayarak ve Antikoagülasyon Bilgi Değerlendirme (AKA) anketinden faydalanarak oluşturduğumuz anket formu uygulanarak toplanmıştır. Anketin ilk bölümünü yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, meslek, kronik hastalık öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, warfarin kullanım nedeni, warfarin kullanım süresi, doktordan bilgi alıp almama durumu, ilaç kullanım özellikleri, ilaç ile ilgili aile hekiminden bilgi talep etme durumunu sorgulayan 25 soru oluşturmaktadır (EK-1).

İkinci bölümde ise hastaların bilgi düzeylerini sorgulayan Antikoagülasyon Bilgi Değerlendirme (AKA) anketinden (EK-3) faydalanarak oluşturduğumuz 20 adet soru yer almaktadır (EK-2). Hastaların warfarin hakkında total bilgi düzeyini değerlendirdiğimiz anket, warfarinin besin etkileşimi ile ilgili üç soru, hastaların warfarin hakkında bilgi ve davranışlarını sorgulayan yedi soru, warfarinin ilaç etkileşimi, vitamin, bitkisel takviye tüketimi ile ilgili beş soru, warfarinin komplikasyonlarını sorgulayan üç soru ve warfarinin alkol etkileşimi ve dış işlemi öncesi hastaların nasıl davrandıklarını sorgulayan birer soruyu içermektedir.

### **3.9. Verilerin Değerlendirilmesi**

Antikoagülan tedaviyi izlemede kullandığımız laboratuvar testi INR' dir. Warfarin tedavi endikasyonlarına göre INR için önerilen terapötik aralık farklılık göstermektedir. Mekanik prostetik kapak endikasyonu ile warfarin kullanan hastalarda INR için önerilen terapötik aralık 2,5 - 3,5, diğer endikasyonlarda ise 2,0 - 3,0 olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların INR ölçüm değerleri incelenmiş; hedef aralık içerisinde olanlar terapötik, hedef aralığın altında olanlar subterapötik, hedef aralığın üzerinde olanlar supratherapötik olarak gruplandırılmıştır.

Hastaların bilgi düzeyini ölçen anket formumuza verilen doğru cevaplar Antikoagülasyon Bilgi Değerlendirme anketinin değerlendirmesine uygun olarak yapılmıştır. Antikoagülasyon Bilgi Değerlendirme anketinde (AKA) 29 soru üzerinden (her bir soru 3,45 puan x 21 = %72,4) 21 soru geçme skoru olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda 20 sorunun her biri için 5 puan ( her bir soru için

5 puan x 15=75 puan) olmak üzere  $\geq 15$  soru geçme skoru olarak belirlenmiştir. Doğru cevaplar 5 puan, yanlış cevaplar yada boş bırakılan sorular 0 puan olmak üzere toplamda 75 puan ve üstü (15 soru ve üstü) yeterli bilgi düzeyi olarak değerlendirilmiştir.

### **3.10. Araştırmanın Uygulanması**

Araştırmanın veri toplama formu INR kontrolü için kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalara poliklinik kontrolleri sonrası yüzyüze uygulanmıştır. Araştırma görevlisi kendini tanıtip araştırmanın konusunu, amacını ve önemini anlatarak çalışmaya katılanları bilgilendirmiş ve hastaların sözlü onamları alınmıştır. Bu bilgilendirme sonucunda araştırmaya katılmayı kabul edenlerle yaklaşık on beş dakika kadar süren bir anket görüşmesi yapılmıştır. Anket tamamlandıktan sonra hastalara INR' nin terapötik aralığı, yüksek veya düşük doz kullanım sonucu oluşabilecek komplikasyonlar ve INR' yi etkileyen faktörler hakkında eğitim verilmiştir.

### **3.11. Analiz**

Veriler SPSS paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  Veriler SPSS 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programıyla analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Örneklem grubunun bağımsız değişkenler açısından normal dağılıp dağılmadığını anlamak için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri yapılmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişkilerde ki-kare testi (Fisher, Pearson, Continuity Correction) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  ve  $p < 0,001$  olarak kabul edilmiştir.

## **4. BULGULAR**

Çalışmamıza belirtilen tarihler arasında başvuran 202 hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların 96' sı (%47,5) kadın, 106' sı (%52,5) erkekti. Katılımcıların 18' i (% 8,9) 20-40 yaş arasında, 66' sı (%32,7) 41-60 yaş aralığında, 118' i (%58,4) 61 yaş ve üstünde bulunmuştur.

Çalışmaya katılanların 155' i (%76,7) evli, 12' si (%5,9) bekar, 31' i (%15,3) eşinin vefat etmiş olduğunu, 4' ü (%2) boşanmış olduğunu belirtmiştir.

Katılımcılardan 9 kişi (%4,5) kişi okur yazar olmadığını, 17 ( %8,4) kişi okur yazar, 92 (%45,5) kişi ilkokul mezunu, 41 (%20,3) kişi ortaokul mezunu, 26 (%12,9) kişi lise mezunu, 17 kişi (%8,4) üniversite ve üstünden mezun olduğunu bildirmiştir.

Çalışmaya katılanların 90' ı (%44,6) ev hanımı, 17' si (%8,4) serbest meslek, 8' i (%4) devlet memuru, 14' ü (%6,9) işçi ve 73' ü (%36,1) emekli olduğunu belirtmiştir. 72 (%35,6) katılımcı gelirinin giderinden düşük, 110 (%54,5) katılımcı gelirinin giderine eşit, 20 (%9,9) katılımcı gelirinin giderinden yüksek olduğunu ifade etmiştir.

Katılımcıların 35' i (%17,3) köyde, 61' i (%30,2) ilçe merkezinde, 106' sı (%52,5) il merkezinde yaşadığını belirtmiştir.

Tablo 15 : Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Demografik Veriler		n (%)
Yaş Aralığı	20-40 yaş	18 (8,9)
	41-60 yaş	66 (32,7)
	61 yaş üstü	118 (58,4)
	Toplam	202 (100)
Cinsiyet	Kadın	96 (47,5)
	Erkek	106 (52,5)
	Toplam	202 (100)
Medeni Durum	Evli	155 (76,7)
	Bekar	12 (5,9)
	Eşi ölmüş	31 (15,3)
	Boşanmış	4 (2,0)
	Toplam	202(100)
Eğitim Durumu	Okur yazar değil	9 (4,5)
	Okur yazar	17 (8,4)

	İlkokul	92 (45,5)
	Ortaokul	41 (20,3)
	Lise	26 (12,9)
	Üniversite ve üstü	17 (8,4)
	Toplam	202 (100)
Meslek	Ev hanımı	90 (44,6)
	Serbest meslek	17 (8,4)
	Devlet memuru	8 (4,0)
	İşçi	14 (6,9)
	Emekli	73 (36,1)
	Toplam	202 (100)
Gelir Durumu	Geliri giderinden düşük	72 (35,6)
	Geliri giderine eşit	110 (54,5)
	Geliri giderinden yüksek	20 (9,9)
	Toplam	202 (100)
Yaşadığı Yer	Köy	35 (17,3)
	İlçe merkezi	61 (30,2)
	İl merkezi	106 (52,5)
	Toplam	202 (100)

Çalışmaya katılan kişilerin 170' i (%84,2) herhangi bir kronik hastalığa sahip olduğunu, 32' si (%15,8) kronik hastalığı olmadığını belirtmiştir. Katılımcılardan 129 (%63,9) kişi HT, 48 (%23,7) kişi DM, 26 (%12,9) kişi hiperlipidemi, 13 (%6,3) kişi hipotroidisi olduğunu bildirmiştir. Katılımcılardan 172' u (%85,1) operasyon öyküsü olduğunu, 30' u (%14,9) ise herhangi bir operasyon geçirmediğini ifade etmiştir.

Tablo 16: Katılımcıların kronik hastalık ve operasyon öyküsü

	n (%)
Kronik hastalık	
Var	170 (84,2)
Yok	32 (15,8)
Toplam	202 (100)
Operasyon öyküsü	
Var	172 (85,1)
Yok	30 (14,9)

Toplam	202 (100)
--------	-----------

Çalışmaya katılan kişilerin 188' i (%93,1) warfarin dışında ilaç kullandığını, 14' ü (%6,9) warfarin dışında herhangi bir ilaç kullanmadığını ifade etmiştir. Katılımcıların sıklıkla kullandığı ilaçlar 129 (%63,9) hastada antihipertansifler, 117 (%57,9) hastada kardiyak ilaçlar, 77 (%38,1) hastada diüretikler, 47 (%23,3) hastada oral antidiyabetikler, 41 (%20,3) hastada proton pompa inhibitörleri, 26 (%12,9) hastada antihiperlipidemikler, 17 (%8,4) hastada insülin, 13 (%6,4) hastada tiroid ilaçları ve 25 (%12,4) hastada aspirin olarak saptanmıştır. Warfarin dışı ilaç kullanım öyküsü olan 188 hastanın 94' ünün (%50) warfarin dışında bir-iki farklı ilaç, 80' inin (%42,6) üç-dört farklı ilaç, 14' ünün (%7,4) beş-yedi farklı ilaç kullandığı bulunmuştur.

Tablo 17: Katılımcıların warfarin dışı ilaç kullanım durumu

İlaç kullanma durumu	n (%)
Var	188 (93,1)
Yok	14 (6,9)
Toplam	202 (100)

Tablo 18: Warfarin dışı ilaç kullanımını olan hastaların kullandıkları ilaç sayısı

	n (%)
1-2 ilaç	94 (50,0)
3-4 ilaç	80 (42,6)
5-6-7 ilaç	14 (7,4)
Toplam	188 (100)

Katılımcıların 64' ünün (%31,7) atriyal fibrilasyon, 116' sının (%57,4) kalp kapak replasmanı, 6' sının (%3) pulmoner emboli, 1' inin (%0,5) derin ven trombozu nedeniyle ve 15' inin (%7,4) ise diğer nedenlerle warfarin kullandığı bulunmuştur. Hastaların diğer warfarin kullanım nedenlerinin 7 (%3,5) hastada intrakardiyak

trombüs, 7 (%3,5) hastada serebrovasküler hastalık, 1 (%0,5) hastada periferik vasküler emboli olduğu görülmüştür.

Tablo 19: Katılımcıların warfarin kullanım nedenleri

Neden	n (%)
Atriyal fibrilasyon	64 (31,7)
Kalp kapak replasmanı	116 (57,4)
Pulmoner emboli	6 (3)
Derin ven trombozu	1 (0,5)
Diğer nedenler	15 (7,4)
İntrakardiyak trombüs	7 (3,5)
Periferik vasküler emboli	1 (0,5)
Serebrovasküler hastalık	7 (3,5)
Toplam	202 (100)

Katılımcılardan 81 (%40,1) hasta bir-üç yıldır, 44 (%21,8) hasta dört-altı yıldır, 77 (%38,1) hasta yedi yıl ve daha uzun süredir warfarin kullandığını ifade etmiştir.

Hastaların 170' i (%84,2) daha önce warfarin hakkına bilgi aldığını, 32' si (%15,8) bilgi almadığını belirtmiştir. Bilgi alan hastalardan 132' si (%77,6) bilgi kaynağı olarak kardiyologu, 24' ü (%14,1) kalp ve damar cerrahını, 3' ü (%1,8) nörologu, 2' si (%1,2) göğüs hekimini, 7' si (%4,1) aile hekimini, 2' si (%1,2) ise hemşireyi bildirmiştir.

70 (%34,7) hasta doktor çağırdığı zaman, 107 (%53) hasta ayda bir kontrole geldiğini, 25 (%12,4) hasta ise kontrollerinin düzensiz olduğunu belirtmiştir.

Hastaların 192' si (%95) ilacı düzenli kullandığını, 10' u (%5) düzensiz kullandığını ifade etmiştir. 167 hasta (%82,7) ilacı için düzenli test yaptırdığını, 35 hasta (%17,3) ise düzenli test yaptırmadığını belirtmiştir. 191 (%94,6) hasta kullandığı ilaç dozunu bildiğini, 11 (%5,4) hasta ise bilmediğini ifade etmiştir. 183 (%90,6) hastanın hangi hastalıktan dolayı warfarin kullandığını bildiği, 19 (%9,4) hastanın ise bilmediği görülmüştür.

Katılımcılardan 33 (%16,3) kişi warfarinin test sonucu ve warfarin kullanımını kayıt ettiğini belirtmişken, 169 (%83,7) kişi herhangi bir kayıt tutmadığını ifade etmiştir. Araştırmaya katılanlardan 125 (%61,9) hastanın kendisi için olması gereken etkin INR aralığını bildiği, 77 (%38,1) hastanın ise bilmediği görülmüştür.

Tablo 20: Warfarin kullanım özelliklerine göre hastalar

	n (%)
Warfarin kullanım süresi	
1-3 yıl	81 (40,1)
4-6 yıl	44 (21,8)
7 yıl ve üzeri	77 (38,1)
Toplam	202 (100)
Bilgi alma durumu	
Evet	170 (84,2)
Hayır	32 (15,8)
Toplam	202 (100)
Kontrole gitme durumu	
Doktor çağırdığı zaman	70 (34,7)
Ayda bir	107 (53,0)
Düzensiz	25 (12,4)
Toplam	202 (100)
İlacı düzenli kullanma durumu	
Evet	192 (95,0)
Hayır	10 (5,0)
Toplam	202 (100)
İlaç için düzenli test yaptırma durumu	
Evet	167 (82,7)
Hayır	35 (17,3)
Toplam	202 (100)
İlaç dozu bilgisi	
Evet	191 (94,6)
Hayır	11 (5,4)
Toplam	202 (100)
Hangi hastalıktan kullandığını bilme durumu	
Evet	183 (90,6)
Hayır	19 (9,4)
Toplam	202 (100)

Test sonucu ve doz kayıt	
Evet	33 (16,3)
Hayır	169 (83,7)
Toplam	202 (100)
Hedef INR aralığını bilme durumu	
Evet	125 (61,9)
Hayır	77 (38,1)
Toplam	202 (100)

Tablo 21: Warfarin hakkında bilgi alan hastaların bilgi kaynakları

	n %
Doktor	168 (98,8)
Kardiyolog	132 (77,6)
Kalp ve Damar Cerrahı	24 (14,1)
Nörolog	3 (1,8)
Göğüs Hastalıkları Hekimi	2 (1,2)
Aile Hekimi	7 (4,1)
Hemşire	2 (1,2)
Diğer sağlık çalışanı	0 (0)
Toplam	170 (100)

164 (%81,2) hasta aile hekimi ziyaretlerinde warfarin kullandığını söylediğini, 38 (%18,8) hasta ise aile hekimini ziyaret etmediğini yada warfarin kullandığını söylemediğini belirtmiştir.

Kendilerine uygulanacak işlem öncesi aile hekimlerine warfarin dozunu ayarlama konusunda danışıp danışmadıkları sorulduğunda sadece 24 (%11,9) hasta danıştığını, 178 (%89,1) hasta danışmadığını ifade etmiştir.

Çalışmaya katılanlardan 37 (%18,3) hasta warfarin kullanımı konusunda aile hekiminden bilgi ve broşür talep ettiğini, 165 (%81,7) hasta ise talep etmediğini belirtmiştir.

Katılımcılardan 65' i (%32,2) yeni başlanan ilaç hakkında aile hekiminden bilgi talep ettiğini, 137' si (%67,8) ise talep etmediğini ifade etmiştir.



Tablo 22: Aile hekimine warfarin kullanımını bildirme durumu ve warfarinle ilgili bilgi talep etme durumu

	n (%)
Aile hekimine warfarin kullanımını bildirme durumu	
Evet	164 (81,2)
Hayır	38 (18,8)
Toplam	202 (100)
İşlem öncesi danışma	
Evet	24 (11,9)
Hayır	178 (89,1)
Toplam	202 (100)
Warfarin kullanımı hakkında bilgi ve broşür talep etme durumu	
Evet	37 (18,3)
Hayır	165 (81,7)
Toplam	202 (100)
Yeni başlanan ilaç hakkında bilgi talep etme durumu	
Evet	65 (32,2)
Hayır	137 (67,8)
Toplam	202 (100)

Hastaların son başvurusundaki INR değerlerine bakıldığında 101 (%50,0) hastanın terapötik aralıkta olduğu 101 (%50,0) hastanın terapötik aralıkta olmadığı görülmüştür. INR' si terapötik aralık içinde olmayan hastalardan 62 (%30,7) hastanın subterapötik, 39 (%19,3) hastanın supratherapötik değerde olduğu saptanmıştır.

Tablo 23 : Katılımcıların INR düzeylerinin terapötik aralıkta olma durumu

INR düzeyi terapötik aralıkta olma durumu	n (%)
Evet	101 (50,0)
Hayır	101 (50,0)
Subterapötik	62 (30,7)
Supratherapötik	39 (19,3)
Toplam	202 (100)

Katılımcılardan 19 (%9,4) hastanın 15 ve üzeri doğru soruya, 48 (%23,8) hastanın 10 soru ile 14 soru arasında doğru soruya, 135 (%66,8) hastanın ise 9 ve daha az doğru soruya cevap verdiği bulunmuştur.

Tablo 24: Hastaların verdikleri doğru yanıt sayısı

Hastaların verdikleri doğru yanıt sayısı	n (%)
< 10 doğru cevap	135 (66,8)
10-14 arası doğru cevap	48 (23,8)
15 ve üzeri doğru cevap (Total bilgi düzeyi yeterli)	19 (9,4)
Toplam	202 (100)

Hastaların demografik özellikleri ile total bilgi düzeylerinin karşılaştırılmasında yaş, cinsiyet, medeni durum ile total bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızda hastaların eğitim durumları ile total bilgi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Bilgi düzeyi yeterli olan hastaların 7' sinin (%36,8) üniversite ve üstünden mezun olduğu, 6 (%31,6) hastanın lise mezunu olduğu, 4 (%21,1) hastanın orta okul mezunu olduğu ve 2 (%10,5) hastanın ilkokul mezunu olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda katılımcıların meslek grupları ile total bilgi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0,001$ ). Total bilgi düzeyi yeterli olan hastalardan 8' inin (%42,1) emekli, 6' sının (%31,6) ev hanımı, 4' ünün (%21,1) devlet memuru ve 1' inin (%5,3) ise serbest meslek yapmakta olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların bilgi düzeyi ile gelir durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Total bilgi düzeyi yeterli olan hastalardan 1' inin (%5,3) düşük gelirli olduğu, 12' sinin (%63,2) gelirinin giderine eşit olduğu, 6' sının (%31,6) ise gelirinin giderinden yüksek olduğu görülmüştür.

Total bilgi düzeyi ile yaşanan yer arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0,003$ ). Bilgi düzeyi yeterli olanların 17' sinin (%89,5) il merkezinde yaşadığı, 2' sinin (%10,5) ise ilçe merkezinde yaşadığı görülmüştür.

Tablo 25: Total bilgi düzeyine göre hastaların tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması

	Total bilgi düzeyi yetersiz n (%)	Total bilgi düzeyi yeterli n (%)	p*
Yaş			
20-40	15 (8,2)	3 (15,8)	0,124
41-60	57 (31,1)	9 (47,4)	
61 yaş ve üstü	111 (60,7)	7 (36,8)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
Cinsiyet			
Kadın	89 (48,6)	7 (36,8)	0,348
Erkek	94 (51,4)	12 (63,2)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
Medeni hal			
Evli	140 (76,5)	15 (78,9)	0,930
Bekar	11 (6,0)	1 (5,3)	
Eşi ölmüş	28 (15,3)	3 (15,8)	
Boşanmış	4 (2,2)	0 (0)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
Eğitim durumu			
Okur yazar değil	9 (4,9)	0 (0)	< 0,001
Okur yazar	17 (9,3)	0 (0)	
İlkokul	90 (49,2)	2 (10,5)	
Ortaokul	37 (20,2)	4 (21,1)	
Lise	20 (10,9)	6 (31,6)	
Üniversite ve üstü	10 (5,5)	7 (36,8)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
Meslek			
Ev hanımı	84 (45,9)	6 (31,6)	=0,001
Serbest meslek	16 (8,7)	1 (5,3)	
Devlet memuru	4 (2,2)	4 (21,1)	
İşçi	14 (7,7)	0 (0)	
Emekli	65 (35,5)	8 (42,1)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
Gelir-gider durumu			
Düşük	71 (38,8)	1 (5,3)	<0,001
Eşit	98 (53,6)	12 (63,2)	
Yüksek	14 (7,7)	6 (31,6)	

Toplam	183 (100)	19 (100)	
Yaşadığı yer			
Köy	35 (19,1)	0 (0)	<b>=0,003</b>
İlçe merkezi	59 (32,2)	2 (10,5)	
İl merkezi	89 (48,6)	17 (89,5)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	

\* Pearson kıkare testine göre

Hastaların kronik hastalık durumu, warfarin kullanım nedeni, warfarin kullanım süresi, warfarin için kontrole gitme sıklığı, ilacını düzenli kullanıp kullanmama durumu, ilaç dozu bilgisi, warfarini hangi hastalıktan dolayı kullandığını bilme durumu ile total bilgi düzeyinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır ( $p > 0,05$ ).

Çalışmamızda warfarin hakkında bilgi alma durumu ile total bilgi düzeyinin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( **$p=0,048$** ). Total bilgi düzeyi yeterli olan tüm hastaların warfarin hakkında bilgi aldığı görülmüştür.

Bilgi düzeyi ile düzenli INR testi yaptırma durumunun analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( **$p=0,049$** ). Hastaların kendileri için INR hedef aralığını bilme durumu ile total bilgi düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( **$p < 0,001$** ). Total bilgi düzeyi yeterli olan tüm hastaların düzenli INR testi yaptırdığı ve kendileri için olması gereken INR doz aralığını bildiği saptanmıştır.

Çalışmamızda doz kaydı tutma ile total bilgi düzeyinin analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( **$p < 0,001$** ). Bilgi düzeyi yeterli olan hastalardan 11'i (%57,9) doz kaydı tuttuğunu 8'i (%42,1) doz kaydı tutmadığını ifade etmiştir.

Tablo 26: Total bilgi düzeyine göre hastaların kronik hastalık durumu ve warfarin kullanma özelliklerinin karşılaştırılması

	Total bilgi düzeyi yetersiz n (%)	Total bilgi düzeyi yeterli n (%)	p
<b>Kronik hastalık durumu</b>			
Evet	154 (84,2)	16 (84,2)	0,647**
Hayır	29 (15,8)	3 (15,8)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
<b>Warfarin kullanım nedeni</b>			
Atriyal fibrilasyon	62 (33,9)	2 (10,5)	0,061**
Kalp kapak replasmanı	99 (54,1)	17 (89,5)	
Pulmoner emboli	6 (3,3)	0	
Derin ven trombozu	1 (0,5)	0	
Diğer nedenler	15 (8,2)	0	
Toplam	183(100)	19 (100)	
<b>Warfarin kullanım süresi</b>			
1-3 yıl	78 (42,6)	3 (15,8)	0,066*
4-6 yıl	39 (21,3)	5 (26,3)	
7 yıl ve üzeri	66 (36,1)	11 (57,9)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
<b>Warfarin hakkında bilgi alma durumu</b>			
Evet	151 (82,5)	19 (100)	<b>0,048</b>
Hayır	32 (17,5)	0 (0)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
<b>Kontrolle gitme sıklığı</b>			
Doktor çağırdığı zaman	60 (32,8)	10 (52,6)	0,097*
Ayda bir	98 (53,6)	9 (47,4)	
Düzensiz	25 (13,7)	0 (0)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
<b>Düzenli ilaç kullanımı</b>			
Evet	173 (94,5)	19 (100)	0,603**
Hayır	10 (5,5)	0 (0)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	

Düzenli INR testi yaptırma durumu			
Evet	148 (80,9)	19 (100)	<b>0,049**</b>
Hayır	35 (19,1)	0 (0)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
İlaç dozu bilgisi			
Evet	172 (94,0)	19 (100)	0,604**
Hayır	11 (6,0)	0 (0)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
Hangi hastalıktan dolayı kullandığını bilme durumu			
Evet	164 (89,6)	19 (100)	0,226**
Hayır	19 (10,4)	0 (0)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
Doz kaydı tutma durumu			
Evet	22 (12,0)	11 (57,9)	< <b>0,001***</b>
Hayır	161 (88,0)	8 (42,1)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
INR doz aralığını bilme durumu			
Evet	106 (57,9)	19 (100)	< <b>0,001**</b>
Hayır	77 (42,1)	0 (0)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	

\* Pearson kıkare , \*\*Fisher , \*\*\*Continuity

Total bilgi düzeyi yeterli olan tüm hastaların aile hekimine warfarin kullandığını bildirdiği saptanmış olup, bilgi düzeyi ile aile hekimine warfarin kullanımını bildirme arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (**p=0,027**).

Total bilgi düzeyi ile işlem öncesi warfarin dozunu değiştirme konusunda aile hekimine danışma durumunun analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,253). Total bilgi düzeyi yeterli olan hastalardan 4' ünün (%21,1) işlem öncesi warfarin dozunu değiştirme konusunda aile hekimine danıştığı, 15' inin (%78,9) danışmadığı görülmüştür.

Aile hekiminden warfarin kullanımını hakkında bilgi ve broşür talep etme durumu ile total bilgi düzeyinin analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,208). Bilgi düzeyi yeterli olanlardan 13 (%68,4) hastanın bu soruya hayır, 6 (%31,6) hastanın evet cevabı vermiş olduğu görülmüştür.

Aile hekimi tarafından yeni başlanan ilaç hakkında bilgi talep etme durumu ile total bilgi düzeyinin analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (**p<0,001**). Bilgi düzeyi yeterli olanlardan 13 (%68,4) hasta talep ettiğini, 6 (%31,6) hasta ise talep etmediğini belirtmiştir.

Tablo 27: Total bilgi düzeyine göre aile hekimine danışma durumunun karşılaştırılması

	Total bilgi düzeyi yetersiz n %	Total bilgi düzeyi yeterli n %	p
Aile hekimine warfarin kullanımını bildirme durumu			
Evet	145 (79,2)	19 (100)	<b>0,027**</b>
Hayır	38 (20,8)	0 (0)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
İşlem öncesi danışma			
Evet	20 (10,9)	4 (21,1)	0,253**
Hayır	163 (89,1)	15 (78,9)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
Warfarin kullanımını hakkında bilgi ve broşür talep etme durumu			
Evet	31 (16,9)	6 (31,6)	0,208***
Hayır	152 (83,1)	13 (68,4)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	
Yeni başlanan ilaç hakkında bilgi talep etme durumu			
Evet	52 (28,4)	13 (68,4)	<b>&lt; 0,001***</b>
Hayır	131 (71,6)	6 (31,6)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	

\* Pearson ki-kare, \*\* Fisher , \*\*\* Continuity

Hastaların total bilgi düzeyi ile son başvurularındaki INR değerlerinin hedef aralıkta olma durumunun analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (**p<0,001**). Bilgi düzeyi yeterli olan hastaların 17' sinin (%89,5) değeri terapötik aralıkta bulunmuştur.

Tablo 28: Total bilgi düzeyi yeterli olan hastaların son başvurularındaki INR değerlerinin terapötik aralığa göre dağılımı

	Total bilgi düzeyi yetersiz n %	Total bilgi düzeyi yeterli n %	p
INR hedef aralıkta olma durumu			
Evet	84 (45,9)	17 (89,5)	<b>&lt;0,001**</b>
Hayır	99 (54,1)	2 (10,5)	
Toplam	183 (100)	19 (100)	

\*\* Fisher

Warfarin hakkında total bilgi düzeyini değerlendirdiğimiz ankette hastalara üçü warfarin-besin etkileşimi, yedisi warfarin hakkında bilgi ve davranış, beşi warfarinle beraber ilaç, vitamin, bitkisel takviye tüketimi, üçü warfarinin komplikasyonları, biri warfarin-alkol etkileşimi, biri dış işlemi öncesi hastaların nasıl davrandıklarıyla ilişkili olmak üzere toplamda 20 soru yöneltilmiştir. Katılımcıların bilgi düzeyi sorularını doğru cevaplama oranları tablo 29' da belirtilmiştir.

Tablo 29: Bilgi düzeyi soruları ve doğru cevaplanma oranları (Kalın yazı tipi doğru cevapları göstermektedir)

Soru	n (%)
1. Baş ağrınız olduğunda aşağıdaki ilaçlardan hangisini almalısınız? <b>a. Parol</b> b. Nurofen c. Aspirin d. Katarin	61 (30,2)
2. Aşağıdaki gıda maddelerinden hangisi warfarini etkiler? a. Pastırma <b>b. Brokoli</b> c. Muz d. Soyulmuş salatalık	51 (25,2)
3. Dün akşam kumadin dozunu almayı unuttuğunuzu hatırladınız. Ne yapmalısınız? <b>a. Unuttuğum warfarin dozunu atlamak</b> b. Hatırladığım an unuttuğum warfarin dozunu almak c. Bekleyip warfarini bu akşam 2 doz almak d. Hemen unuttuğum warfarin dozunun yarısını almak	106 (52,5)
4. Kumadin tedavisi alırken hangisini yapmalısınız? a. Ispanak yememeliyim b. Ayda bir kez ıspanak yiyebilirim c. İstedğim zaman istediğim kadar ıspanak yiyebilirim <b>d. Ispanak yiyebilirim ama her hafta düzenli olarak aynı miktarda yemem gerekir</b>	17 (8,4)



<p>5. Akşam yemeğinde arkadaşlarınızla dışarı çıktınız, üçüncü kadeh şarabınızı bitirdiniz. Tek bir akşamda tüketilen bu alkol miktarı INR düzeyinizi nasıl etkileyecektir?</p> <p>a. INR düzeyinde düşüşe neden olacaktır  <b>b. INR düzeyinde artışa neden olacaktır</b>  c. INR düzeyini etkilemez  d. Kumadin tedavisi sırasında alkol almamak gerekir</p>	14 (6,9)
<p>6.Eczanedeleyen multivitamin gördünüz ve ihtiyacınız olduğunu düşünüyorsunuz. Hangisini yapmalısınız?</p> <p>a.Düzenli olarak kullanırım  b. Kullanmamalıyım çünkü warfarin alırken alınan multivitamin kan pıhtısına neden olabilir  c. Kullanmaya başlarım bir sonraki doktor kontrolünde sorarım  <b>d. Doktorum ile konuşmadan kullanmam</b></p>	68 (33,7)
<p>7. Kumadininiz bitirse ne yapmalısınız?</p> <p>a. Benimkiyle aynı doz kullanan bir arkadaşımın alırım  <b>b. Warfarin dozunu atlamamak için eczaneden yedek ilaç alırım</b>  c. Sadece birkaç gün kaldığı için sonraki kontrolde yeni bir reçete almak için beklerim  d. Hiçbir şey yapmam çünkü raporumun süresi gelmemiştir</p>	143 (70,8)
<p>8. Soğuk algınlığınız olduğunda ne yapmalısınız?</p> <p>a. Vicks alabilirim  b. Warfarin kullanan arkadaşımın önerdiği ilacı alırım  <b>c. Doktoruma sormadan ilaca başlamam</b>  d. Soğuk algınlığını çekmenin daha güvenli olduğuna karar veririm, çünkü çoğu soğuk algınlığı ilacı warfarin ile etkileşime girer</p>	78 (38,6)
<p>9. Diş randevunuz olduğunda hangisini yapmalısınız?</p> <p>a. Kumadin alırken dişler için işlem yaptırılmaz  <b>b. Herhangi bir işlem yapmadan önce diş hekimime warfarin kullandığımı söylemeliyim</b>  c. Diş işlemleri yapılabilir ve diş hekimime warfarin kullandığımı söylememe gerek yoktur  d. Diş randevuma gitmeden birkaç gün önce warfarini kesmeliyim</p>	130 (64,4)
<p>10 Enfeksiyondan dolayı antibiyotiğe ihtiyaç duyduğunda ne yapmalısınız?</p> <p>a. Öngörülen tedavi süresinin yarısını alıp, ardından doktoruma başvurmalıyım  b. Kumadin kullanırken antibiyotik kullanmamalıyım  c. Bir sonraki doktor kontrolüne kadar bekleyip, doktoruma kullandığım antibiyotik hakkında bilgi vermeliyim  <b>d. Doktoruma sormadan ilaca başlamamalıyım</b></p>	106 (52,5)
<p>11. Warfarin almanız için günün en iyi zamanı hangisidir?</p> <p>a. Öğle yemeği  <b>b. Akşam yemeği</b>  c. Sabah kahvaltından önce  d. Günün herhangi bir saati</p>	78 (38,6)
<p>12. Kumadin kullanırken aşağıdakilerden hangisi olduğunda acil servise gitmelisiniz?</p> <p><b>a. Kanlı öksürük</b>  b. Hafif burun kanaması  c. Dişlerinizi fırçaladıktan sonra olan diş etlerinizde kanama  d. Tıraş sırasında oluşan ve kontrol altına alabildiğiniz kanama</p>	84 (41,6)
<p>13. Komşunuz tamamen doğal içerikli olduğunu söylediği bitkisel takviye getiriyor ve kendisinin tüm ağrılarını geçirdiğini söylüyor ve ağrınız olunca size öneriyor. Ne yapmalısınız?</p> <p>a. Bitkisel olduğu için onun önerdiği takviyeyi alabilirim  b. Bitkisel takviyeyi almaya başlarım ve bir sonraki kontrolümde doktoruma söylerim</p>	60 (29,7)

<p><b>c. Bitkisel takviyeyi almadan önce ilaçlarımla etkileşime girip girmeyeceğini doktoruma sorarım</b></p> <p>d. Bitkisel takviyeleri almaktan kaçınıyorum çünkü tüm ilaçlar warfarin ile etkileşime girer</p>	
<p>14. Kararlı bir kumadin dozuna ulaştıktan sonra, INR kan testinizi ne zaman yaptırmanız gerekir?</p> <p>a. Yılda bir kez</p> <p>b. Her 3 ayda bir</p> <p><b>c. En azından 4 haftada bir kez</b></p> <p>d. Kararlı warfarin dozundayken kontrol ettirmeme gerek yoktur</p>	148 (%73,3)
<p>15. Kumadin kullanırken hangisi olduğunda doktorunuza başvurmanız gerekir?</p> <p>a. Sırt ağrısı</p> <p>b. Mide bozukluğu</p> <p>c. Gerilim tipi baş ağrısı</p> <p><b>d. Bir günden fazla süren ishal</b></p>	46 (22,8)
<p>16. Kumadin kullanırken, aşağıdakilerden hangisi için rutin olarak izlenmeniz gerekir?</p> <p><b>a. PT / INR testi</b></p> <p>b. Potasyum seviyeleri</p> <p>c. Kan glikoz seviyeleri</p> <p>d. Böbrek fonksiyon testleri</p>	175 (86,6)
<p>17. Kumadin alırken aşağıdakilerden hangi durumda acil servise gitmelisiniz?</p> <p>a. İştah kaybı</p> <p>b. Kahverengi gevşek dışkı</p> <p><b>c. İdrar rengimde kırmızılık</b></p> <p>d. Kolda küçük morluklar</p>	73 (36,1)
<p>18. Aşağıdaki yiyeceklerden hangisi kumadini etkileyebilir?</p> <p>a. Kereviz</p> <p>b. Havuç</p> <p><b>c. Lahana salatası</b></p> <p>d. Yeşil fasulye</p>	52 (25,7)
<p>19. Kumadin kullanımını bıraktıktan sonra, ilacın vücudunuzdan atılması ne kadar sürer?</p> <p>a. 5 saat</p> <p><b>b. 5 gün</b></p> <p>c. 5 hafta</p> <p>d. 5 ay</p>	16 (7,9)
<p>20. Kumadine başladıktan sonra, ne kadar süre bu ilacı kullanmak gerekir?</p> <p>a. 1 yıl</p> <p>b. 1 ay</p> <p><b>c. Kişinin ihtiyaçlarına göre değişir</b></p> <p>d. Eğer warfarine başlarsam, hayatım boyunca kullanmam gerekir</p>	40 (19,8)

## 5. TARTIŞMA

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran ve warfarin kullanan hastalarda yaptığımız bu çalışmada amacımız hastaların bilgi düzeylerini ve etkileyen faktörleri belirlemektir. Çalışmamızın hipotezi, warfarin kullanan hastaların yeterli bilgiye sahip olmadıkları yönündeydi. Katılımcıların sadece %9,4' ü yeterli bilgi düzeyi skorumuz olan %75' i geçmiş olup, %90,6' sının bilgi düzeyi yetersiz bulunmuştur.

Literatürde warfarin tedavisi alan hastalar üzerinde benzer araştırmalar yapıldığı görülmüştür. Ancak çalışmaların birçoğunda örneklem büyüklüğü bilgi düzeyini belirleyen faktörleri değerlendirmek için yetersiz olarak değerlendirilmiştir (59,108,122). Bazı araştırmaların tasarımı ve kesim noktası olarak bilgi düzeyinin %50,0' ın üzerinde olmasını yeterli bilgi düzeyi olarak kabul edildiği için bilgi seviyeleri olduğundan daha yüksek bulunmuştur (59,108). Bazı çalışmalarda bilgi düzeyi değerlendiren soru sayılarının yetersiz olduğu görülmüştür (59,117,126). Bu konuda yeterli örneklem büyüklüğü, uygun çalışma tasarımı, bilgi düzeyini sorgulayan yeterli sayıda soru ve çalışmanın yapım için uygun yer ve zaman seçilerek daha ileri araştırmalar yapılmasına ihtiyaç olduğu tespit edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen bireylerin çoğunluğu (%58,4) 61 yaş ve üstünde saptanmıştır. Yapılan benzer çalışmalarda da hastaların yaş ortalaması benzer bulunmuştur (59, 101-107). Bunun nedeninin yaşla beraber AF, kalp kapak hastalıkları ve diğer tromboembolik hastalıkların artması olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamıza 96' sı (%47,5) kadın, 106' sı (%52,5) erkek olmak üzere 202 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılanların büyük bir kısmı (%76,7) evli ve (%45,5) ilköğretim mezunu olduğunu belirtmiştir. Bu verilerimiz de bir çok çalışma ile benzer bulunmuştur (103,104,109).

Çalışma grubumuzun çoğunluğunu (%80,7) diğer çalışmalar ile uyumlu olarak ev hanımı ve emekli olan kişilerin oluşturduğu görülmüştür (101,103). Bunun nedeninin kadın hastaların çoğunun ev hanımı, erkek hastaların ise yaş ortalamasının emeklilik yaşına uyması ile olduğu düşünülmüştür.

Literatürde ek hastalıklar ve ilaç etkileşimlerinin warfarin dozunu etkilediği (etkisini arttırdığı/azalttığı) görülmektedir (6,38,39). Çalışmaya katılanların çoğunluğunun (%84,2) literatürdeki gibi eşlik eden ek bir kronik hastalığa sahip olduğu bulunmuştur (103,104,109,110). En sık eşlik eden kronik hastalık diğer çalışmalarda da olduğu gibi HT (%63), ikinci sıklıkta ise DM (%23,7) olarak saptanmıştır (103,110,111,112). Warfarin kullanımını gerektiren hastalıklar dışında kronik hastalıklardan ilk sıraları HT ve DM' nin alması, toplumumuzda sıkça bulunan hastalıklar olması ve yaşla birlikte sıklıklarının artmaları sebebiyle beklenen bir sonuçtur. Oral' ın warfarin doz aşımı nedeniyle yatan hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %73,7' sinde HT saptanmıştır (113). Shresta ve arkadaşlarının kapak cerrahisi sonrası warfarin komplikasyonlarına baktığı bir çalışmada warfarin kullanan hastalarda HT major kanama olayları ile ilişkili bulunmuştur (114). Çalışmamıza katılan hastalar arasında HT ve DM sık saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda warfarinin bir çok ilaç ile etkileşimi saptanmıştır (6,39). Aspirin, klopidogrel, NSAİ' ler gibi trombosit fonksiyonunu etkileyen ilaçlar ile beraber warfarin kullanıldığında major kanama olaylarının arttığı bulunmuştur (6,34,39). Qurkie ve arkadaşlarının warfarinin hemorajik yan etkilerini inceledikleri çalışmada, warfarinin en ciddi komplikasyonu olan hemorajinin gelişmesinde ilaç etkileşimlerinin %43,0 oranında etken olduğunu belirtilmiştir (147). Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunun (%93,1) warfarin dışında ilaç kullanmakta olduğu bulunmuştur. Warfarin kullanan hastalar ile yapılan birçok çalışmada hastaların büyük bir kısmının ek olarak sürekli başka ilaç/ilaçlar kullandığı saptanmıştır (59,103,104,110).

Bizim çalışmamızda warfarin dışında en sık kullanılan ilaçlar olarak antihipertansifler (%63,9), ikinci sıklıkta kardiyak ilaçlar (%57,9), sonrasında diüretikler (%38,1) (spirinolakton, furosemid), oral antidiyabetikler (%23,3), proton pompa inhibitörleri (%20,3), antihiperlipidemikler (%12,9) ve aspirin (%12,4) bulunmuştur. Demirel ve Uzun' un yaptığı çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık kullanılan warfarin dışı ilaçlar antihipertansifler ve ikinci sırada oral antidiyabetikler olduğu saptanmıştır (103). Moran ve arkadaşlarının çalışmasında da en sık kullanılan ek ilaçlar antihipertansifler olarak bulunmuştur (112).

Çalışmamızda warfarin dışı ilaç kullanımı olan hastaların %50,0' ının bir-iki farklı ilaç, % 42,6' sının üç-dört farklı ilaç kullandığı, % 7,4' ünün beş ve daha fazla sayıda ilaç kullandığı bulunmuştur.

Ebiloğlu' nun çalışmasında ise hastaların %16,7' sinin dört veya daha fazla sayıda ilaç kullandığı bulunmuştur (59). Atılğan' ın yaptığı çalışmada hastaların çoğunluğunda çoklu ilaç kullanımı saptanmış olup, hastaların %75,6' sının warfarinle etkileşen ilaç kullandığı bildirilmiştir. En sık warfarinle etkileşen ilaçlar diüretikler (furosemid, spirinolakton), asetilsalisilik asit, NSAİ ve levotiroksin olarak bildirilmiştir (115). Bizim çalışmamızda diüretik kullanımı daha yüksek, aspirin ve levotiroksin kullanımı benzer oranlarda saptanmıştır.

WARFARİN-TR çalışmasında hastaların %24,2' sinin antiplatelet ilaç kullandığı ve en sık kullanılan antiplatelet ilacın aspirin olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada antiplatelet ajanla beraber warfarin kullanan hastaların kanama komplikasyonlarını daha sık yaşadığı bulunmuştur (116).

Çalışmamıza katılan hastaların çoğunluğunun (%57,4) kalp kapak replasmanı nedeniyle warfarin kullandığı görülmüştür. Ülkemizde Demirel ve arkadaşlarının 120 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak en sık kullanım nedeninin kalp kapak protezi olduğu saptanmıştır (103). Uçar' ın yaptığı bir çalışmada da benzer şekilde en sık warfarin kullanım nedeni kalp kapak replasmanı, ikinci sıklıkta AF olarak bulunmuştur (102). Baysal' ın warfarinin güvenli kullanımıyla ilgili hastalara verilen eğitimin bilgi düzeyine ve INR kontrolüne etkisini araştırmak için yaptığı çalışmada da hastaların %48,5' inin kalp kapak replasmanından dolayı warfarin kullandığı bulunmuştur (108).

Köksal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise en sık kullanım nedeninin (%40,2) AF, ikinci sıklıkta (%35,1) ise kalp kapak replasmanı olduğu bildirilmiştir (109).

Ülkemizde yapılan en büyük çalışma olan ve çok merkezli olarak 4987 kişiyi içeren WARFARİN-TR çalışmasında da en sık warfarin kullanım nedeni %42,6 ile kalp kapak protezi olarak bildirilmiştir (116). Bu anlamda verilerimiz literatüre paralel sonuçlar göstermektedir. Çalışmamızda kalp kapak replasmanı ve AF dışında saptanan

diğer nedenler düşük oranda (%10,9) saptanmış olup bunun çalışmamızın sadece kardiyoloji polikliğine başvuran hastalarda yapılmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda hastaların çoğunluğunun (%84,2) warfarin hakkında bilgi aldığı görülmüştür. Bilgi alan hastaların tamamına yakınının bilgi kaynağı doktor idi , sadece iki hasta bilgi kaynağı olarak hemşireyi işaret etmiştir. Ebiloğlu' nun yaptığı çalışmada da benzer şekilde hastaların %84,9' unun warfarin hakkında bilgi aldığı ve bilgi kaynağının çoğunluğunun doktorlar olduğu görülmüştür (59). Demirel ve Uzun' un çalışmasında hastaların tamamının warfarin kullanımı hakkında bilgi aldığı ve bizim çalışmamıza benzer olarak bir hasta dışında bilgi kaynağının hekimler olduğu bulunmuştur (103). Mercan' ın ve Uçar' ın çalışmasında ise bilgi alma durumu bizim çalışmamıza göre daha düşük olsa da bilgi kaynağı olarak yine hekimler bulunmuştur. (102,104). Yüksek oranda hekimlerden bilgi alma ilacın başlangıç ve takibi hekimler tarafından yapıldığı için beklenen bir sonuçtur.

Bilgi kaynağı olan hekimlerin branşları hakkında ayrıntılı sorgulama diğer çalışmalarda yapılmamış olup, bizim çalışmamızda bilgi kaynağının yüksek oranda kardiyologlar olduğu saptanmıştır. Sadece yedi (%4,1) hasta bilgi kaynağı olarak aile hekimini bildirmiştir. Bunun nedeni ankette sorumuzun soruluş şekline bağlı olabilir. Anketteki şıklara hekimlerin branşları eklenerek daha doğru sonuçlara ulaşılabileceğini düşünüyoruz. Fakat Yaka ve arkadaşlarının acil servis hastalarında warfarin bilgi düzeyini araştırdığı çalışmada da hastalar bilgi kaynağı olarak en sık reçete eden hekim ve hastane yatışındaki hekimi belirtmişler, sadece bir hasta aile hekimini tarafından bilgilendirildiğini ifade etmiştir (117). Yaka' nın çalışması ve bizim çalışmamız değerlendirildiğinde, hastaların genellikle ilaca başlangıç aşamasında bilgilendirildiklerine ve hasta eğitimlerinin diğer branşlardaki hekimleri ziyaretleri sırasında tekrarlanmadığı sonucuna varabiliriz.

Warfarinin etki derecesi hastalar arasında farklılıklar gösterdiği gibi, aynı hastada farklı zamanlarda, farklı tıbbi durumlar, yedikleri besinler, kullandıkları ilaçlar ile de değişmektedir (38,59,61-65,68). Warfarin ilaç reaksiyonları nedeniyle acil servis ziyaretlerinde öne çıkan ilaçlardan biridir. Yıllık olarak aşırı antikoagülasyon ile ilişkili kanama komplikasyonlarının sıklığı %15 ile %20 arasında, ölümcül kanamalar %1 ile %3 arasında bulunmuştur (42). Bu yüzden warfarin dozunun takibi, ilaç doz

aşımı ve doz ayarlaması açısından büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda düzensiz kontrole giden hasta sayısı oldukça düşük (%12,4) bulunmuş olup, hastaların çoğunluğunun doktor çağırdığı zaman yada aylık kontrollere gittiği bulunmuştur. Ayrıca hastaların yüksek oranda (%82,7) düzenli INR testi yaptırdığı görülmüştür. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da düzenli test yaptıran hasta sayısı bizim verilerimize benzer şekilde oldukça yüksek saptanmıştır (104,108,113). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla örtüşmektedir. Hastaların düzenli INR-PZ takibi yaptırması, meydana gelebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından olumlu bulunmuştur.

Hastaların düzenli ilaç kullanım oranları oldukça yüksek (%95) saptanmıştır. İlaç dozu atlamamanın büyük önem taşıdığını, optimal tedavi sonuçları elde edebilmek, aynı zamanda kanama ve tromboemboli komplikasyonlarını önleyebilmek için ilacın düzenli kullanılmasının önemini göz önünde bulundurursak, sonuçlar bireylerin düzenli ilaç kullanımını konusunda dikkatli olduklarını göstermektedir. Mercan'ın çalışmasında hastaların %90,4'ünün, Baysal'ın çalışmasında ise hastaların %98,4'ünün ilacı düzenli kullandığı bulunmuştur (104,108).

Önceki çalışmalarda da warfarin hastalarının düzenli doktor ziyareti, düzenli ilaç kullanımı ve düzenli test yaptırma konusunda pozitif davranış sergiledikleri gösterilmiştir (104,135). Bu sonuç yapılan çalışmaların ikinci ve üçüncü basamak ortamlarında kontrole gelen hastalar arasında yapılmış olması ile açıklanabilir.

Hastaların çoğunluğunun (%90,6) hangi hastalıktan dolayı warfarin kullandığını bildikleri bulunmuştur. Mercan ve Enç'in çalışmasında da warfarin kullanım nedenini bilme oranları yüksek saptanmıştır (104). Ayrıca, çalışmamıza katılan hastaların çoğunluğunun (%61,9) etkin INR aralığını bildiği görülmüştür. Ülkemizde Demirel ve Uzun'un çalışmasında da hedef INR aralığını bilme durumu yüksek saptanmıştır (103). Ebiloğlu'nun yaptığı çalışmada ise hastaların %39,7'sinin hedef INR aralığını bildiği saptanmıştır (59). Ebiloğlunun çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde warfarin hakkında bilgi alma oranı yüksek saptanmasına karşın, hedef INR aralığını bilme oranı düşük saptanmıştır. Bunun nedeni hastalara verilen eğitimin içeriğinin standardize olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Antikoagulan tedavinin terapötik aralığı farklı endikasyonlara göre değişmektedir. Warfarinin dar terapötik indeksi ve eksik veya fazla doz durumunda

komplasyonların sıklığı nedeniyle doz ayarlaması iyi yapılmalıdır. Çalışmamıza katılan hastaların yarısının (%50,0) INR değeri terapötik aralıkta, diğer yarısının ise terapötik aralık dışında olduğu bulunmuştur. Hedef aralıkta olmayanların çoğunluğunun değeri subterapötik saptanmıştır. Yaylacı ve arkadaşlarının, Rize' de bir devlet hastanesinin iç hastalıkları polikliniğinde yaptıkları ve warfarin kullanan hastalarda etkin INR' ye ulaşma oranına baktıkları çalışmada hastaların %52,7' sinin değeri terapötik aralıkta saptanmıştır (106). Ülkemizde Alışır ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada ise etkin INR' ye ulaşma oranı %42,7 bulunmuştur (118). Ebiloğlu' nun warfarin kullanan hastaların bilgi düzeyi ve sosyodemografik özelliklerinin antikoagulan tedavi kontrolü ile ilişkisine baktığı çalışmada hastaların %43,7' sinde INR etkin aralıkta saptanmıştır (59). Mariita ve arkadaşlarının Kenya' da oral antikoagulasyonu etkileyen hasta faktörlerine baktıkları çalışmada hastaların %43,5' i etkin INR aralığında saptanmıştır (119). Çalışmamızda etkin INR düzeyine ulaşma oranı literatürde bildirilen oranlara yakındır.

De Souza ve arkadaşlarının Brezilya' da birinci basamakta yaptıkları hastaların oral antikoagulan bilgi düzeylerine ve bağlılıklarına baktıkları bir çalışmada ise hastaların %31,7' sinin hedef INR aralığında olduğu bildirilmiştir (120). Bu veriler bizim çalışmamıza göre düşüktür. Bunun nedeni hastaların %45' inin üç aydan daha uzun aralıklarla INR kontrolü yaptırması olabilir. Ülkemizde ve dünya genelinde yapılan bir çok çalışmada INR' nin hedef aralıkta olduğu hasta sayısı yetersiz olarak değerlendirilmiştir (59,118,119,120).

Çalışmamızda hastaların %81,2' sinin aile hekimine warfarin kullandığını bildirdiği bulunmuştur. Doğu ve Acaroğlu' nun çalışmasında doktorlarına warfarin kullanımını belirtme oranı bizim çalışmamıza benzer şekilde %86,9 saptanmıştır (135). Mercan ve Enç' in çalışmasında ise hastaların %89,4' ü gittikleri hekime warfarin kullandığını söylediğini belirtmiştir (104).

Moran ve arkadaşlarının araştırmasında hastaların %87,3' ünün çalışmanın yapıldığı üniversite hastanesinde, %2,8' inin ise birinci basamakta INR kontrollerini yaptırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların %19,9' u INR takibi için uygun olan yerin birinci basamak olduğunu düşündüklerini belirtmiştir (112). Moran ve arkadaşlarının çalışmasından da anladığımız gibi hastaların beşte birinin aile



hekimlerinden bu konuda beklentisi vardır. Bu yüzden aile hekimlerinin daha aktif katılımı ile hastaların bilgi düzeylerinin artabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda 19 (%9,4) hastanın 15 ve üzeri doğru soru cevapladığı görülmüş olup bilgi düzeyi yeterli olarak değerlendirilmiştir. Total bilgi düzeyi yetersiz olan hastalardan 48' inin (%23,8) 10 soru ile 14 soru arasında doğru soru cevapladığı, 135' inin ise (%66,8) 9 ve daha az soruyu doğru cevapladığı görülmüştür.

Bizim yaptığımız AKA (Anticoagulation Knowledge Assessment) anketinin uygulandığı üç başka çalışma değerlendirilmiştir. Çin' de Li ve arkadaşlarının hekim ve eczacı tarafından yönetilen bir klinikte, hastaların warfarin bilgilerinin ve antikoagülasyon kontrolünün değerlendirilmesi için yaptıkları çalışmada bizim verilerimize çok yakın sonuçlar alınmış olup hastaların %9,2' si yeterli bilgi düzeyine ulaşmıştır. Eğitim seviyesi bilgi düzeyine ve TTR' ye etkili, yaş ve warfarin kullanım süresi ise bilgi düzeyine etkisiz bulunmuştur (121). Nepal' de Shresta ve arkadaşlarının üçüncü basamak kardiyak bakım merkezinde yaptıkları çalışmada hastaların %5,8' i yeterli bilgi düzeyine ulaşmış olup bize göre daha düşük bulunmuştur. Bilgi düzeyindeki yetersizliğin hastaların verilen eğitimi yeterince anlamamasına ya da yeterli ve tekrarlayan eğitimin eksik olmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (122). Nepalde yapılan çalışmada örneklem büyüklüğü bizim çalışmamıza göre düşük olup bilgi düzeyindeki bu farklılık örneklem büyüklüğünden kaynaklı olabilir.

ABD' de Baker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %74,1' inin total bilgi düzeyi yeterli bulunmuştur (123). Bu oran bizim çalışmamız, Çin ve Nepal' de yapılan çalışmalara göre oldukça yüksektir. Hasta eğitim yöntemleri ve yapılan çalışmaların metodolojisi warfarin klinikleri arasında farklı olduğundan çalışma sonuçlarının doğrudan karşılaştırılması zordur. ABD de yapılan çalışmanın bilgi düzeyinin yüksek olması çalışmanın yapılma yerine ve metodolojisine bağlı olabilir. Baker ve arkadaşları hastalardan anket yoluyla veri toplanmasının standardize edilmediğini, verilerin klinikte, e posta yoluyla yada hastaların sonraki kontrollerinde teslim etme yoluyla toplandığını belirtmiştir. On beş hastanın (%8,1) anketleri klinikte, 171 hastanın klinik dışında tamamladığını belirtmiştir. Hastaların çeşitli

kaynakların yardımı ile evde tamamlanan anket formları nedeniyle şişirilmiş bilgi düzeylerinin olabileceği bildirilmiştir.

Korkmaz ve arkadaşlarının Ege Üniversitesi'nde en az üç ay warfarin tedavisi alan 114 hasta üzerinde 21 soruluk bilgi düzeyini ölçen anket kullanarak yaptıkları çalışmada hastaların %4,4'ü yüksek bilgi skoru (16-21 doğru cevap), %65,8'i orta bilgi skoru (8-15 doğru cevap), %29,8'i düşük bilgi skoru (0-7 doğru cevap) elde etmiştir. Eğitim seviyesi arttıkça bilgi düzeyinin arttığı belirtilmiştir (124).

Yaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OAK bilgisini ölçen beş sorunun tamamına hastaların sadece %4,9'u doğru cevap verebilmiştir. Hastaların ya hastane yatışında ya da reçete eden hekim tarafından bilgilendirildiği belirtilmiştir. Bilgi yetersizliği, eğitim eksikliğine bağlanmış ve standart ve düzenli hasta eğitimine ihtiyaç olduğunu vurgulanmıştır (117).

Baysal'ın warfarinin güvenli kullanımıyla ilgili hastalara verilen eğitimin bilgi düzeyine ve INR kontrolüne etkisini araştırdığı çalışmada hastalara 30 soru yöneltilmiştir. Hastaların %3,0'ı iyi bilgi seviyesine sahipken, (> %70 doğru cevap), %45,0'ı orta (%50 - %70 doğru cevap), %56,5'i kötü (< %50 doğru cevap) bilgi seviyesine sahip olarak bulunmuştur. Yaş, öğrenim durumu, ilaçla ilgili bilgilendirilmiş olmanın warfarin bilgi düzeyini etkilediği, cinsiyet ve ilaç kullanım süresinin ise etkilemediği saptanmıştır. Çalışmamıza göre düşük olan bilgi seviyesi örneklem sayısındaki farklıktan kaynaklı olabilir. Baysal'ın çalışmasında deney grubunda 33 hasta değerlendirilmiştir (108).

Ebiloğlu'nun çalışmasında on soruluk anket formu uygulanmış olup hastaların %23'ü soruların %70'ine doğru cevap verebilmiştir (59). Bizim çalışmamız ile bu çalışma arasındaki bilgi düzeyindeki farklılık soru sayılarındaki farktan kaynaklanmış olabilir. Ebiloğlu'nun çalışmasında sadece on soru kullanılmış olup sorulara evet-hayır şeklinde cevaplar beklenmiştir.

Ülkemizde yapılan 4987 hastayı içeren çok merkezli WARFARİN-TR çalışmasında Türk nüfusunun warfarin farkındalığı düşük bulunmuştur. Hastaları ve hekimlerin eğitimlerine dikkat edilerek terapötik aralıkta geçen sürenin ve ilaç güvenliğinin artabileceği vurgulanmıştır (116).

Kanada' da Hu ve arkadaşları hastaların warfarin bilgi düzeyini etkileyen sosyodemografik faktörleri belirlemek için mekanik kalp kapak replasmanı yapılan 100 hastayı incelemiştir. Ameliyattan 3-6 ay sonra 20 soruluk anket formu ile yapılan çalışmada; hastaların %39,0' ının bilgi düzeyi yeterli saptanmıştır. Gelir düzeyi ve eğitim düzeyi düşük olan işsiz ve yaşlı hastaların bilgi puanlarının anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (125). Bu çalışmadaki bilgi düzeyinin bizim çalışmamıza göre yüksek olması hastaların yatarken klinik eczacılardan ve hemşirelerden warfarin eğitimi almasına ve taburculuk sonrası eczacılardan, aile hekimlerinden ve internet gibi diğer kaynaklardan toplu eğitimler almasına bağlı olabilir.

Birleşik krallıkta Nadar ve arkadaşlarının farklı etnik gruplar arasında uyguladığı dokuz soruluk bilgi düzeyi anketinde ortalama doğru cevap sayısı 5,5 olarak bulunmuş olup hastaların genel bilgi düzeyi yetersiz olarak değerlendirilmiştir (126).

Pradexes ve arkadaşlarının OAK testinin Brezilya' da uygunluğuna baktıkları çalışmada 20 soruluk Oral Antikoagülasyon Bilgi (OAK) Testi uygulanmış ve hastaların % 29' u OAK testinin %75' inden fazlasını doğru cevaplamıştır (127). (OAK testinde < % 50 zayıf bilgi düzeyi, %50-75 orta bilgi düzeyi ve >%75 yüksek bilgi düzeyi olarak değerlendirilmektedir) (127,128,129)

Kenya' da Mariita ve arkadaşlarının, oral antikoagulan tedaviyi etkileyen hasta faktörlerini belirlemek için Oral Antikoagülasyon Bilgi (OAK) testi ile yaptıkları çalışmada hastaların sadece %10,1' i OAK testinin %75,0' ından fazlasını doğru cevaplamıştır. Evli olmak,yüksek eğitim seviyesi ve kapak replasmanı yada VTE' den dolayı warfarin kullanımının yüksek bilgi düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (119).

Matalqah ve arkadaşlarının hastaların warfarin bilgi düzeylerinin antikoagülan kontrollerine etkisini değerlendirmek ve Oral Antikoagülasyon Bilgi (OAK) Testini Malezya'ya adapte etmek amacıyla yaptıkları çalışmada hastaların %11,2' si OAK testinin %75,0' ından fazlasını doğru cevaplamıştır. Bilgi düzeyi ile eğitim durumu, gelir seviyesi ve terapötik aralıktaki INR kontrolü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (128).

Khudair ve arkadaşlarının hastaların warfarin ile ilgili eğitim kalitesi ve kapsamı ile INR kontrolü üzerine olası etkilerini değerlendirmek için Katarda 140 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların 79' unun (%56,0) OAK testinde bilgi düzeyi yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalara göre daha yüksek bilgi seviyesi hastaların eğitim durumlarına bağlanabilir. Çalışmaya katılan hastaların % 89,0' ı yüksek okul ve üniversite mezunu olup, bilgi düzeyi yeterli olan hastaların % 99,0' ının yüksek okul ve üniversite mezunu olduğu bildirilmiştir (129).

Rahmani ve arkadaşlarının OAK testi ile yaptıkları 225 hastayı içeren çalışmada hastaların %35,6' sının bilgi düzeyi yeterli bulunmuştur (130). Bizim çalışmamıza göre daha yüksek olan bilgi düzeyi eğitim seviyelerindeki farklılıktan kaynaklanmış olabilir. Rahmani ve arkadaşlarının çalışmasında sadece 15 hasta ilköğretim mezunu olup diğer tüm hastaların eğitimleri ilköğretim üzerinde bulunmuştur.

Anketlerin içeriği farklı olduğu için doğrudan karşılaştırma yapılması anlamlı olmayabilir fakat yapılan çalışmalar hastaların bilgi düzeylerinin düşük olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (59,108,117,119,121-130). Bilgi düzeyindeki bu farklılıklar hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri, antikoagülasyon hizmetlerinin kalitesi, uygulanan bilgi düzeyi anketlerinin içeriğindeki soruların farklı olmasından, bilgi testlerinin uygulanmasında kullanılan metodolojik farklılıklardan, çalışmanın uygulama yeri ve zamanından kaynaklı olabilir. Bu çalışmalara göre hastaların bilgi düzeyini ölçmek ve karşılaştırmak, her birinin kendine özgü kriter ve gereç kullanması sebebiyle kısıtlıdır.

Hastaların demografik özellikleri ile total bilgi düzeylerinin analizinde yaş, cinsiyet, medeni durum ile total bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ile warfarin bilgisi arasında negatif korelasyon saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (124). Shresta ve arkadaşlarının çalışmasında ve Baker ve arkadaşlarının çalışmasında da yaş ile total bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (122,123). Rocha ve arkadaşlarının çalışmasında ve Rahmani ve arkadaşlarının çalışmalarında ise yaş ile bilgi düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Yaş arttıkça bilgi düzeyinin azaldığı bulunmuştur (130,131). Tang ve arkadaşlarının çalışmasında warfarin bilgi puanlarının yaşla birlikte azaldığı ve 65 yaşın altındaki hastaların 0,47,

65-74 yaş arası hastaların 0,44, 75 yaşından büyük hastaların ise 0,39 puan aldığı belirtilmiştir (132).

Yapılan diğer çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi cinsiyet ile warfarin bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (59,122,116, 119,131,132 ).

Çalışmamızda bilgi düzeyi ile hastaların eğitim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Üniversite ve lise mezunlarının bilgi düzeyi daha iyi olarak değerlendirilmiştir. Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasında mekanik kalp kapağı olan hastaların warfarin tedavisi bilgi durumunu ve doğru doza uyma durumunu inceledikleri çalışmalarında hastaların yarısından fazlasının (%69,9) ilkökul mezunu olduğu ve eğitim durumu ile warfarin bilgisi arasında anlamlı ilişki olduğu, üniversite mezunlarının daha fazla bilgiye sahip oldukları bulunmuştur (124). Mariita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da eğitim düzeyi ile total bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmış olup bilgi düzeyi iyi olan hastaların tamamının yüksek okul ve kolej mezunu olduğu bulunmuştur (119). Çin' de AKA anketi ile yapılan çalışmada da hastaların eğitim düzeyi ile AKA skorları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (121). Rahmani ve arkadaşlarının çalışmasında da eğitim düzeyi ile bilgi seviyesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (130) Khudair ve arkadaşlarının çalışmasında OAK testinde bilgi düzeyi iyi olan hastaların %99,0' ının yüksek okul ve üniversite mezunu olduğu bulunmuştur (129). Yapılan diğer çalışmalarda da eğitim durumu ile warfarin bilgi düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (59,124, 128,131 ). Sağlık okur yazarlığının eğitim seviyesine paralel olarak arttığını, bunun nedeni olarak da eğitim seviyesi arttıkça çevresel bilgi kaynaklarından faydalanma ve karşılaşılan bilgiyi anlama yetisinin artması olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda total bilgi düzeyi yeterli olanlardan bir hastanın (%5,3) gelirinin giderinden düşük olduğu, 12 hastanın (%63,2) eşit olduğu, altı hastanın (%31,6) ise yüksek olduğu görülmüş olup, total bilgi düzeyi ile gelir durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Cruess ve arkadaşlarının çalışmasında düşük gelirin warfarin kullanma uyumunu azalttığı bulunmuştur (151). Hu ve arkadaşlarının çalışmasında aile geliri yıllık 25.000 dolardan fazla olan katılımcıların, daha düşük gelirlili olan katılımcılara göre anlamlı olarak daha yüksek bilgi puanları aldığı

belirtilmiştir (125). Matalqah ve arkadaşlarının çalışmasında da gelir durumu ile oral antikoagulan bilgi düzeyinin paralel olarak arttığı bulunmuştur (128). Gelir durumu ile bilgi düzeyi arasındaki ilişki beklenen bir durumdur. Artan gelir seviyesi hastaların internet, dergi ve broşür gibi eğitim kaynaklarına ve hekimlere ulaşılabilirliklerinin artmasını sağlar, bu da bilgi düzeyini arttırabilir.

Çalışmamızda total bilgi düzeyi ile yaşanan yer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Altıok ve arkadaşlarının çalışmasında da hastaların yaşadıkları yerler ile bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmuş ve köyde yaşayan hastaların bilgi düzeyleri daha düşük saptanmıştır (133). Bunun nedenini il merkezinde yaşayan hastaların bilgiye ve hekime erişiminin daha kolay olmasına bağlıyoruz.

Hastaların kronik hastalık durumu, warfarin kullanım nedeni, warfarin kullanım süresi, warfarin için kontrole gitme sıklığı, ilacını düzenli kullanıp kullanmama durumu, ilaç dozu bilgisi, warfarini hangi hastalıktan dolayı kullandığını bilme durumu ile bilgi düzeyinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda warfarin kullanım nedeni ile bilgi düzeyinin analizinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Fakat sonuçlar değerlendirildiğinde total bilgi düzeyi yeterli olan hastaların çoğunluğunun (%89,5) kalp kapak replasmanından dolayı warfarin kullanmakta olduğu görülmüştür. WARFARİN-TR çalışmasında da mekanik kalp kapağı olan hastaların warfarin farkındalığı daha yüksek saptanmış olup TTR' ye (terapötik aralıkta geçen süre) etki etmediği belirtilmiştir (116). Mariita ve arkadaşlarının çalışmasında ise kalp kapak replasmanı ve VTE' den dolayı warfarin kullanan hastaların bilgi seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur (119). Brezilya' da Rocha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde mekanik kapak replasmanı yapılan hastaların bilgi seviyesinin kısmen daha yüksek olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (131). Bizim çalışmamızda bilgi düzeyi yüksek olanların daha çok kapak replasmanı olan hastalar olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı olmaması bilgi seviyesi yeterli olan hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda warfarin kullanım süresi ile bilgi düzeyinin analizinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

(108,119,123,131). Bunun standart ve düzenli hasta eğitimi yaklaşımlarının olmamasından kaynaklandığını söyleyebiliriz. Bu verilerimize göre hastaların eğitimlerinin kontrol muayenelerinde tekrarlanmadığı için bilgilerinin pekiştirilmediğini ve güncellenmediğini görüyoruz.

Çalışmamızda bilgi düzeyi ile warfarin hakkında bilgi alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bilgi düzeyi yeterli olan tüm hastaların warfarin hakkında bilgi aldığı görülmüştür. Sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur. Pernod ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada özel olarak tasarlanmış kişiselleştirilmiş bir eğitim programı (multidisipliner bir ekibin üyelerinden yüz yüze sözlü danışma, hastalıkları ve tedaviyi tanımlayan bir resimli kitap ve bilgiyi özetleyen özel kitapçık) alan hastaların bilgi puanlarında anlamlı derecede artma ve majör kanama olaylarında azalma izlenmiştir (134). Doğu ve Acaroğlu' nun çalışmasında ilaç kullanımı hakkında eğitim alan hastaların bilgi düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu ve hastaları davranış değişikliğine yönlendirdiği bulunmuştur (135). Choumane ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların danışmalık öncesi ve sonrası bilgi puanlarına bakılmış ve danışmanlık sonrası tedavi sonuçlarını etkileyen faktörler hakkındaki bilgi düzeylerinin ve ilaç güvenliğinin arttığı saptanmıştır (136). Warfarin ile ilgili verilen grup eğitiminin hastaların bilgi düzeylerine etkisini belirlemek için ön test-son test modeline uygun olarak 40 hasta ile yapılan çalışmada hastaların ilaçla ilgili bilgi puan ortalamasının eğitim öncesi orta düzeyde, eğitim sonrası ise yüksek düzeyde olduğu, eğitim öncesi ve sonrası bilgi puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark olduğu saptanmıştır (111). TREAT çalışmasında AF' li hastalar arasında eğitimin antikoagulan kontrolü üzerine etkisine bakılmış ve bilgi sağlanmasının arttırılarak, hastaların uzun vadede tedavi önerilerine uyma konusunda daha bilgili ve istekli oldukları bulunmuş ve bu bulgunun tedavi uyumunun antikoagulan tedavi kontrolünü etkilediği için önemli olduğu belirtilmiştir (137). Khudair ve arkadaşlarının çalışmasında; entegre ve multidisipliner eğitim programının hastaların warfarin bilgilerini ve hastalığa uyumlarını iyileştirdiği saptanmıştır (129). Yapılan çalışmalarda eğitimin önemi vurgulanmış olup, warfarinle ilgili alınan eğitimin warfarin bilgi düzeyini etkilediği görülmüştür. Bu beklenen bir sonuçtur. Fakat dikkat çeken durum hastaların çoğunun warfarin hakkında bilgi aldığını belirtmesine rağmen, total bilgi düzeylerinin yetersiz

olmasıdır. Bu durum eğitimin içeriğinin yeterli olmamasından ve sağlık çalışanlarının bilgilerinin hastalara eğitim vermek için yetersiz olmasından kaynaklı olabilir.

Mercan ve Enç' in çalışmasında hastaların %30,8' inin verilen eğitimi yeterli buldukları görülmüştür. Hastaların çoğunluğu eğitimin eksik yönleri için eğitimi veren kişinin, yerin ve zamanın iyi seçilmesi gerektiğini belirtmiştir (104). De Souza ve arkadaşlarının Brezilya' da birinci basamakta yaptığı bir çalışmada hastalara verilen eğitimin içeriği 14 madde ile sorgulanmış ve hastaların sadece %16,7 'sine bu maddelerin %70' inin aktarıldığı saptanmıştır. En az bilgi verilen konuların tedavi sırasında intramuskuler ilaç kullanmamak (% 9), ilaca bağlı baş ve mide ağrısı için yardım istemek (%11) ve K vitamini (brokoli, lahana, lahana, yeşillik, ıspanak ve bazı bitkisel yağlar) bakımından zengin gıdalar, K vitamini içeren multivitaminler ve besin takviyeleri alımını kontrol etmek (%15) olduğu görülmüştür. Bu çalışmada bilgi seviyesinin düşük olma nedeninin, sağlık sisteminde hastalara verilen bakım ve bilginin yetersizliğinden yada iletişimdeki başarısızlıklardan kaynaklandığı belirtilmiştir (120). Kagansky ve arkadaşlarının çalışmasında da hastaların aldıkları eğitimle ilgili memnuniyetlerine bakılmış ve sadece %21,3' ü eğitimin yeterli olduğunu ifade etmiştir (138). Nasser ve arkadaşları çalışmalarında iyi bir eğitimin ilacın adı, ilacın etki mekanizması, yan etkileri, diğer ilaçlarla veya yiyeceklerle etkileşimleri, INR izlemiyle ilgili konular, tedaviye uyumun önemi, yaşam tarzı davranış değişiklikleri, atlanmış doz veya düşük / aşırı doz gibi acil durumları yönetmek ve kanama komplikasyonlarının belirtilerini tanımak konularını içermesi gerektiğini belirtmiştir (139).

Couris ve arkadaşlarının sağlık çalışanları üzerinde yaptığı çalışmada eczacıların ilaç, diyetisyenlerin besin etkileşimleri konusunda daha iyi olduğu doktorların ortalama 62,51 puan aldığı belirlenmiş ve uzmanlık alanlarında bilgileri yeterli gibi görünmesine karşın genel olarak sağlık çalışanlarının bilgi seviyesi eksik bulunmuştur (140). Mohamed ve arkadaşlarının çalışmasında sağlık çalışanlarının warfarin hakkında bilgilerinin yetersiz olduğu ve uygun hasta danışmanlığı ve optimal tedavi sonuçları sağlamak için ilaç-ilaç/bitki etkileşimleri hakkında daha fazla eğitim programı almaları gerektiği belirtilmiştir (141). Bu verilere göre sağlık çalışanlarının warfarin hakkındaki bilgilerinin eksik olduğu ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmüştür.



Çalışmamızda doz ve INR değeri ile ilgili kayıt tutmanın total bilgi düzeyine anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır. Fakat doz kaydı tutan hasta oranı oldukça düşük bulunmuştur (%16,3). Baysal' ın çalışmasında bizim verilerimize benzer şekilde hastaların %21,2' sinin doz kaydı tuttuğu bulunmuştur (108). Kayıt tutmanın eksik ve fazla doz komplikasyonlarını önlemek ve etkin tedaviyi sağlamak için önemli olduğu unutulmamalıdır.

Düzenli INR testi yaptırma ve hedef INR aralığını bilme durumu ile total bilgi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca hastaların aile hekimine warfarin kullanımını bildirme durumu ile total bilgi düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Doğu ve Acaroğlu' nun çalışmasında doktorlarına OAK kullanımını belirtme oranı bizim çalışmamıza benzer şekilde %86,9 bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların OAK kullanımı, INR testi yaptırma, doktora warfarin hakkında bilgi verme durumu, düzenli doktor ziyareti, ağrı kesici ve bitkisel ilaç kullanma durumunu birleştirerek OAK pratikleri değerlendirilmiştir. Pratik skoru yüksek olan hastaların bilgi seviyeleri anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır (135).

Çalışmamızda hastaların son başvurularındaki INR değerinin terapötik aralıkta olma durumu ile total bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Hastaların antikoagulan tedavi kontrolü ile bilgi düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Ebişoğlu' nun çalışmasında da bilgi düzeyi ile antikoagulan tedavi kontrolü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır, bilgi düzeyi arttıkça terapötik aralıkta olan INR değerinin arttığı görülmüştür (59). Dağcı ve Ören' in hastalara verilen eğitimin etkinliğinin değerlendirilmesi için yaptıkları çalışmada eğitim sonrası ikinci ve üçüncü ayda INR' nin hedef aralıkta olma durumu anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır (110).

Praxedes ve arkadaşlarının Brezilya' da yaptığı çalışmada hastaların OAK testi ile ölçülen bilgi düzeyleri ile TTR değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur (127). Tang ve arkadaşlarının çalışmasında da warfarin bilgisinin hedef aralıktaki INR sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (132) Khan ve arkadaşlarının warfarin tedavisinin yönetiminde eğitimin önemine baktıkları çalışmada eğitim sonrası hedef INR aralığında geçen zamanın arttığı bulunmuş ve hasta eğitiminin maliyet etkin ve üzerinde çalışmaya değer olduğu vurgulanmıştır (142). Khudair ve

arkadaşlarının çalışmasında bilgi düzeyi yüksek olan hastaların INR değerlerinin daha çok terapötik aralıkta olduğu saptanmıştır (129). Hastaların warfarin bilgi düzeylerinin antikoagülan kontrollerine etkisini değerlendirmek amacıyla Malezya' da yapılan bir çalışmada, hastaların warfarin bilgi düzeyleri ile terapötik aralıkta geçirdikleri süre ve terapötik aralıktaki INR sayısı arasında önemli pozitif bir ilişki saptanmıştır (128).

Artan bilgi seviyesi ile hastaların warfarin ve diyet etkileşimleri, ilaç düzenli kullanımı ve tedaviye olan uyumlarının arttığı söylenebilir. De Souza ve arkadaşlarının Morisky İlaç Uyumu Ölçeği (MMAS-8) kullanarak yaptıkları çalışmada terapötik aralık dışında INR si olan hastaların %84,2' sinin tedaviye uyumları düşük bulunmuştur (120). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında warfarin tedavisinde iyi tedavi bilgisi, yüksek memnuniyet ve yüksek uyum ile iyi INR kontrolü arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuştur (143). Hastalara verilen eğitimlerle tedavi uyumları ve terapötik aralıktaki hasta sayısının arttığı görülmektedir.

Şimdiye kadar yapılan bir çok çalışmada warfarin- besin etkileşimi en az doğru cevaplanan sorular olarak bildirilmiştir (122,123,125,127,135,139). Bizim çalışmamızda warfarin ve besin etkileşimi ile ilgili üç soru sorulmuş olup doğru cevaplanma oranları %25,2, %8,4 ve %25,7 olarak bulunmuştur. Bu sorularda en dikkat çeken konu hastaların "ıspanak yemeğini her hafta düzenli miktarda yemek" yerine "ıspanak yememeliyim" şikkını yüksek oranda tercih etmeleri olmuştur (%56,4). Bu bilginin hastalara verilen danışmanlık içeriğinde yanlış olarak K vitamini içerikli gıdalardan uzak durulması gerektiğinin yer almasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Buna ek olarak çalışmamızda hastaların brokoliden çok soyulmuş salatalık, lahanadan çok yeşil fasulyenin warfarinle etkileştiğini düşündükleri saptanmıştır.

Baker ve arkadaşlarının çalışmasında da en az doğru cevaplanan soruların aynı şekilde yiyecek soruları olduğu belirtilmiştir (123). Bizim çalışmamıza benzer olarak hastalar haftadan haftaya istikrarlı tüketim yerine tamamen kaçınmak gerektiğini belirtmiştir. Yine warfarin besin etkileşimin sorgulandığı diğer soruda hastalar lahanaya yerine daha çok kereviz ve yeşil fasulyeyi suçlamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada warfarinle beraber diyet kurallarını içeren kılavuzların geliştirilmesi gerektiği belirtilmiştir (123).

Ebiloğlu' nun çalışmasında ise katılımcıların üçte birinin warfarin gıda etkileşimini bildikleri saptanmıştır. Bizim çalışmamıza göre biraz daha yüksek bulunan bu sonuç soruların soruluş biçimine bağlı olabilir. Ebiloğlunun çalışmasında ilaç gıda etkileşimi sorgulayan iki soru sorulmuş olup bir tanesinde K vitamininin warfarini etkileyip etkilemediği evet-hayır şeklinde sorulmuş, diğer soru ıspanak, roka, brokoli ve patatesten hangisinin warfarini etkilemediği olmuştur (59). Doğu ve Acaroğlu'nun çalışmasında 128 hastanın çoğunluğunun bazı besinlerle ve bitkisel ürünlerle warfarinin etkileşime girdiğini bilmedikleri, bazılarının ise başka ilaçlarla etkileşime girdiğini bilmedikleri ve bu nedenle güvenli ilaç kullanımında eğitimin önemli olduğu bildirilmiştir (135). Baysal' ın yaptığı çalışmada hastaların üçte ikisinin hangi vitaminin warfarini etkilediğini ve warfarin kullanırken alınan yeşil sebzenin INR' ye etkisinin ne olacağını bilmediği belirtilmiştir (108). Mercan ve Enç' in çalışmasında hastaların çoğunluğunun warfarinin lifli gıdalar, yeşil yapraklı sebzeler, K vitamininden zengin besinler ve bitkisel çay ve ürünleri ile etkileşimini bilmediği bulunmuştur (104).

Beyan ve arkadaşlarının 114 hastada yaptıkları bir çalışmada hastaların çok az bir kısmının warfarin-ilaç ve warfarin-gıda etkileşimini bildiği saptanmıştır. Beyan ve arkadaşlarının çalışma grubunun warfarin tedavisi altında olup kanamayla acil servise başvuran hastalardan oluştuğu ve eğitim düzeylerinin bizim hasta grubumuza göre oldukça düşük seviyede olduğu görülmüştür. Bu nedenle bu iki faktör farklı sonuçların saptanmasının sebebi olarak değerlendirilmiştir (144).

Nasser ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %60-80' inin, Sherasta ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %58' inin warfarinin ilaç-gıda etkileşimlerinden haberdar olmadığı bulunmuştur (122,139). Sherasta ve arkadaşları da çalışmalarında AKA anketini kullanmış olup bizim çalışmamıza benzer şekilde brokoli-warfarin etkileşimi %76,4 oranında yanlış cevaplanmıştır (122). Smith ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların warfarinin bitki ve vitaminler ile etkileşimi, ilaç etkileşimleri, diyet ve beslenme konusundaki bilgilerinin yetersiz olduğu saptanmıştır (145).

Couris ve arkadaşlarının sağlık çalışanları ile yaptığı çalışmada lahanaya salataya hakkındaki bilgi düzeyleri %25,0' ın altında saptanmıştır (140).

Zuchinali ve arkadaşlarının çalışmasında sabit INR değeri olan hastaların diyetle daha az miktarda K vitamini aldıkları bulunmuştur. Ayrıca diyetle alınan K vitamininin önceden belirlenmesiyle hedef INR aralığına ulaşmanın, antikoagulan arttırıp azaltarak yapılan doz değişikliğinden daha etkili olduğu bildirilmiştir (146). Diyetle K vitamini alımının düzenlenmesinin hedef INR aralığına ulaşmadaki etkisi göz önüne alınca hastaların bu konudaki eğitimlerinin ne kadar önemli olduğu görülmektedir.

Tüm bu çalışmalar ve bizim çalışmamız değerlendirildiğinde hastaların ilaç-gıda etkileşimi hakkındaki bilgi düzeyleri oldukça düşük bulunmuş olup, hastaların bu konuda eğitim gereksinimlerini işaret etmektedir.

Çalışmamızda hastaların üçte biri baş ağrıları için parasetamol etken maddesi içeren ağrı kesici kullandığını bildirmiştir. Quirke ve arkadaşları OAK' ların en ağır komplikasyonu olan kanamanın %43,0' ının ilaç etkileşimlerinden kaynaklandığını belirtmiştir (147). Baysal' ın yaptığı bir çalışmada hastalara yöneltilen sorulardan en az doğru cevaplanan sorunun warfarinin etkisini azaltan ilaçlar olduğu saptanmıştır. Hastaların hiçbiri eğitim öncesi bu soruya doğru cevap verememiştir (108). Khudair ve arkadaşlarının çalışmasında da en az doğru cevaplanan soru warfarin-ilaç etkileşimi olarak bulunmuştur (129).

Çalışmamızda hastaların üçte birinin doktoruna sormadan multivitamin kullanmadığı, üçte birinin ise multivitamin kullanmaktan kaçındığını görülmüştür. Soğuk algınlığı durumunda hastaların üçte biri doktoruna sormadan ilaca başlamadığını, yarıya yakını ilaç kullanmaktan kaçındığını bildirmiştir. Enfeksiyondan dolayı antibiyotik ihtiyacı olunca hastaların yarısı doktoruna sormadan ilaca başlamadığını, üçte biri warfarin kullanırken antibiyotik kullanmaması gerektiğini belirtmiştir. Uzun ve arkadaşlarının çalışmasında antibiyotik kullanımı gerektiği durumlarda hastaların üçte ikisinin hekime bilgi verdiğini bulunmuştur (103). Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların yarısı antibiyotik kullanımı konusunda doktoruna bilgi vermesi gerektiğini belirtmiştir (124).

Bitkisel takviye kullanımı konusunda nasıl davrandıkları sorulduğunda hastaların üçte biri doktoruna danışmadan kullanmadığını, beşte birine yakın bir hasta grubu ise bitkisel olduğu için kullanabileceğini belirtti. Korkmaz ve arkadaşlarının

çalışmasında hastaların az bir kısmı bitkisel ilaçlarla warfarinin etkileşebileceğini belirtmiştir (124). Doğu ve Acaroğlu' nun çalışmasında ise hastaların çoğunluğu warfarin ile beraber bitkisel takviyeleri kullanmadığını ifade etmiştir (135).

Alkol ve warfarin etkileşimin sorgulandığı soruya hastaların çok az bir kısmı doğru yanıt olan "INR düzeyinde artışa neden olur" cevabını verebilmiş olup, hastaların üçte ikisi bilmediğini, yaklaşık üçte biri ise warfarinle beraber alkol kullanmaması gerektiğini belirtmiştir. Moran ve arkadaşlarının İrlanda' da yaptığı çalışmada alkolün INR' ye etkisi sorgulanmamış sadece warfarinle beraber alkolün güvenliği sorgulanmıştır. Çalışmada hastaların yarısının güvenli bulunduğu, beşte birinin güvenli olup olmadığını bilmedikleri görülmüştür (112). Baysal' ın yaptığı çalışmada da en az doğru cevaplanan sorulardan birinin alkolün INR'ye etkisi sorusu olduğu bildirilmiştir (108). Ülkemizde yapılan bu çalışma ile verilerimiz benzerdir. Mercan' ın çalışmasında hastaların çoğunluğu alkol kullanmadığını belirtmiştir (104). Bizim çalışmamızda da hastaların çoğunluğu alkol kullanmadığı için etkisini bilmediğini bildirmiştir. Düşük doğru cevaplanma oranları alkol kullanmayan hasta sayısının yüksek olmasına bağlanabilir.

Diş işlemi öncesi hastaların çoğunluğu doktoruna danıştığını, hastaların beşte biri ise diş işlemi öncesi warfarini kesmesi gerektiğini belirtmiştir. Ebiloğlu' nun çalışmasında hastaların üçte ikisinin her zaman diş hekimine ve doktoruna warfarin kullandığını söylediği saptanmıştır (59). Mercan ve Enç' in çalışmasında hastaların çoğunluğunun diş çekimi öncesi doktoruna bildirdiği belirtilmiştir (104). Shresta ve arkadaşlarının çalışmasında da diş hekimine bildirme oranı yüksek saptanmıştır (122). Hastaların bu konudaki bilgi düzeylerinin yeterli olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda en az doğru cevaplanan sorunun warfarinin vücuttan atılma süresi olduğu görülmüştür. Hastaların yarısı bilmediğini belirtirken, üçte biri beş hafta cevabını vermiştir. Baysal' ın çalışmasında da ilacın etkisinin başlama zamanı çok az hasta tarafından doğru cevaplanmıştır (108). Mercan'ın çalışmasında warfarinin etkisinin ne zaman başladığına yönelik sorulan soruya çok az hasta doğru yanıt verebilmiştir (104). Sahm ve arkadaşlarının ilaçlar hakkında memnuniyet ölçeğini (SIMS) kullanarak yaptıkları çalışmada warfarinin ne kadar süre içinde etki edeceği sorgulanmış ve az sayıda hasta doğru cevaplayabilmiştir (148). Bizim çalışmamızda

etkinin başlangıcına değil, etkinin sonlanma zamanına yanıt aranmıştır. Her iki konuda da hastaların bilgilerinin çok yetersiz olduğu ve eğitime ihtiyaçları olduğu görülmüştür.

Warfarini ne kadar süre kullanmaları gerektiğinde hastaların yarısından fazlası ömür boyu cevabını verirken, sadece beşte biri kişinin ihtiyaçlarına göre değişebileceğini belirtmiştir. Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Mercan ve Enç' in ve Baysal' ın çalışmasında da hastaların yarısından fazlası ömür boyu kullanacağını belirtmiştir (104,108). Altıok ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların beşte dördü ilacı ne kadar süre kullanacaklarını bilememiştir (133). Shresta ve arkadaşlarının AKA ile yaptıkları çalışmada warfarin kullanım süresi az oranda doğru cevaplanabilmiştir (122). Li ve arkadaşlarının çalışmasında da ömür boyu kullanımı seçen hasta sayısı oldukça yüksek saptanmıştır (121). Bu durum çalışmalara dahil edilen hastaların çoğunun ya uzun süreli ya da yaşam boyu warfarin tedavisi kullanımı gerekmesi ile ilişkilendirilebilir.

Warfarinin hangi test ile izlendiğini doğru bilenlerin oranı oldukça yüksek saptanmıştır. İzleme sıklığı konusunda hastaların %73,3' ü en azından ayda bir olması gerektiğini belirtirken, %17,8' i üç aylık aralıklarla izlemeden bahsetmiştir. Praxedes ve arkadaşlarının Brezilya' da yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaların çoğunluğu ayda bir kontrol edilmeleri gerektiğini belirtmiştir (127). Li ve arkadaşlarının çalışmasında da bu sorular hastaların yaklaşık dörtte üçü tarafından doğru cevaplanmıştır (121). Hastaların bu konudaki bilgi düzeylerinin iyi olduğu görülmüştür. Çalışmalar genellikle aylık olarak kontrole çağırılan hastalar arasında yapıldığından, hastaların bu konuda bilgi sahibi olması anlaşılabilir.

Warfarin için günün en iyi zamanı olarak hastaların %41,6' sı sabah saatlerini belirtmiştir. Bu soruya hastaların warfarini aldıkları saati cevap olarak belirttikleri düşünülmüştür. Warfarin için en uygun saat akşam olduğu için hastaya tedavi başlarken ilacı akşam olarak başlamamız bu konudaki farkındalıklarımızı artırabilir.

Warfarin biterse ne yaptıkları sorulduğunda hastaların %70,8' i eczaneden yedek ilaç aldığını belirtmiştir. Shresta ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim verilerimize çok yakın sonuçlar alınmış olup hastaların %71,6' sı doğru cevap

verebilmiştir (122). Hastaların çoğunluğunun ilaç dozlarını aksatmamak açısından yeterli bilgi seviyesine sahip oldukları görülmüştür.

İlaç dozunu almayı unuttuklarında nasıl davrandıkları sorulduğunda hastaların yarısından fazlası unuttuğu dozu atladığını, üçte biri hatırladığı an aldığını belirtmiştir. Uzun ve Demirel' in çalışmasında ilaç dozunu unutunca ne yaptıkları sorusuna hastaların üçte biri doğru cevap verebilmiştir (103). Korkmaz ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların yarısından fazlası doz unutunca, sonraki dozu alması gerektiğini belirtmiştir (124). Baysal' ın çalışmasında ise unuttan doz sorusunda hastaların yarısından fazlası doğru cevap verebilmiştir (108). Praxedes ve arkadaşlarının çalışmasında hastalara ilaç dozu unutunca ne yaptıkları sorulmuş ve hastaların %72' si doğru cevap verebilmiştir. (127) Khudair ve arkadaşlarının çalışmasında ise katılımcıların %42' si doğru cevaplayabilmiştir (129). Fazla ve eksik dozun neden olduğu komplikasyonlardan dolayı hastaların unuttukları dozu atlamaları, fazla doz almaları durumunda kanama riski oluşabileceğini hastalara belirtmemiz gerektiği görülmektedir.

Çalışmamızda warfarin tedavisi altındayken hangi durumda acil servise ve doktorlarına başvurmaları gerektiği soruları hastaların %22,8' i ile %41.6' sı arasında doğru cevaplanmıştır. Moran ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %42,8' i yan etkilerin sadece birini belirtebilmiştir. En sık yan etkiler sorgulandığında hastaların yarısı kanamayı ve az bir kısmı ise burun kanamasını belirtmiştir (112). Nasser ve arkadaşlarının yaptığı sistematik bir derlemede hastaların %45-70' inin warfarinin potansiyel riskleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıkları bulunmuştur (139).

Shresta ve arkadaşlarının kapak cerrahisi sonrası warfarin komplikasyonlarına baktığı bir çalışmada major kanama %3,2 ve minör kanama %11,8 saptanmış olup en sık görülen kanama komplikasyonu burun kanaması (%16,8) olarak bildirilmiştir (114). Baysal' ın çalışmasında hastaların ilaç kullandığı süre boyunca yan etki yaşama durumuna bakılmış, hastaların yarısından fazlasında ilaca bağlı yan etki görüldüğü, en sık görülen yan etkilerin deride morarma, dişeti kanaması ve burun kanaması olduğu saptanmıştır (108). Doğu' nun çalışmasında hastaların dörtte üçünde kanama olduğu ve yarısında cilt, burun, dişeti kanaması gibi minör kanamalar görüldüğü bildirilmiştir (135). Sayhan ve arkadaşlarının warfarin kullanımına bağlı kanama komplikasyonu

gelişen hastalarda yaptığı çalışmada hastaların üçte birinde rektal kanama veya gaita renginde koyulaşma ve hematüri, daha az kısmında ciltte morarma, burun kanaması, diş eti kanaması saptanmıştır (149).

Hastaların warfarine bağlı gelişebilecek potansiyel yan etkiler hakkında yeterli bilgi seviyesine sahip olmadığı görülmüştür. Verilerimiz literatürle benzerdir (112,139,147). Diğer çalışmalarla birebir karşılaştırma soruların soruluş şekillerindeki farklılıklardan dolayı yapılamamıştır. Fakat literatürde görüldüğü üzere çok sayıda hasta warfarine bağlı yan etkiler yaşamaktadır (108,114,135,149). Wysowski ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların bilgilendirilmesinin majör kanama insidansını azaltacağı ifade edilmiştir (150). Bu nedenle olası yan etkiler konusunda hastaların bilgilendirilmesi gerektiği görülmektedir.

#### **Araştırmamızın Güçlü Yönleri ve Sınırlamaları:**

##### **Sınırlamaları :**

1. Çalışmamız tek bir ilde, tek merkezde ve kısıtlı sayıda bireyle yapıldığı için tüm topluma genellenemez.
2. Çalışmamıza sadece kontrol için gelen hastalar dahil edildiği için kontrolsüz hasta grubunun bilgi seviyesini yansıtmaz.
3. Çalışmamız eğitim seviyesi düşük bir kesime uygulandığından dolayı sonuçlar etkilenmiş olabilir.
4. Çalışmamız kesitsel ve yüzyüze anket uygulaması şeklinde olduğu için bireyler taraflı yanıt vermiş olabilirler.
5. Örneklemimiz randomize olmayıp kardiyoloji polikliniğine başvuran ve görüşmeyi kabul eden hastalara uygulandığı için genelleme yaparken dikkatli olmak gerekir.
6. Çalışmamızda kullanılan anketin geçme skoru benzer çalışmalara göre daha yüksek olduğu için bilgi düzeyi yeterli kabul edilen hasta sayısı düşük bulunmuş olabilir.
7. Kullandığımız anketin orijinali 29 sorudan ibarettir. Biz çalışmamızda Türkçe çevirilerinin uygun olmadığını düşünerek soruların dokuz tanesini çalışmamıza dahil etmedik. Bu da anketin geçerlilik ve güvenilirliğinde değişikliğe yol açmış olabilir.



**Güçlü yönleri:**

1. Çalışmamızda toplumda kullanım sıklığı yüksek olan bir ilaç ve hastaların bu ilaç hakkındaki bilgi düzeyi ele alınmıştır. Warfarin toplumda sık kullanılması, kullanımında zorluklar olması, sık takip gerektirmesi, beraberindeki hastalıklardan, kullanılan ilaçlardan ve yiyeceklerden etkilenmesinden dolayı eğitimi önemli olan bir ilaçtır.
2. Çalışmamız Denizli ili için öncü bir çalışmadır ve genel bilgi havuzuna katkı sağlamıştır.
3. Çalışmamız da ülkemizde warfarin hakkında yapılan çalışmalara göre çok daha fazla sayıda bilgi düzeyini ölçen soru kullanılmış olup bu alanda literatüre destek sağlamaktadır.
4. Çalışmamız tek bir araştırmacı tarafından standart şekilde yapılmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya 96 kadın, 106 erkek olmak üzere toplamda 202 kişi dahil edilmiştir. Hastaların çoğunluğunun 61 yaş ve üzerinde olduğu bulunmuştur.
2. Araştırmamızda warfarin hakkında total bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu bulunmuştur. Hastaların sadece %9,4' ü 20 soruluk bilgi düzeyi anketinde 15 soru ve üzerine doğru cevap verebilmiştir.
3. Hastaların sosyodemografik özelliklerinden eğitim durumu, meslek, gelir-gider durumu ve yaşadığı yer ile total bilgi düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
4. Warfarin hakkında bilgi alma durumu, düzenli INR testi yaptırma ve doz kaydı tutma durumu, INR doz aralığı bilme durumu ile total bilgi düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
5. Aile hekimine warfarin kullanımını bildirme durumu ve yeni başlanan ilaç hakkında aile hekiminden bilgi alma durumu ile total bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
6. Antikoagulan tedavi kontrolü ile total bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.
7. Kronik hastalık durumu, warfarin kullanım nedeni, warfarin kullanım süresi, kontrole gitme sıklığı, düzenli ilaç kullanımı, ilaç dozu bilgisi ile total bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.
8. Aile hekimine işlem öncesi warfarin dozunu değiştirme konusunda danışma durumu ve aile hekiminden bilgi broşür talep etme durumu ile total bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.
9. Hastaların warfarin-ilaç etkileşimi hakkında sorulara verdiği doğru cevaplar %30,2 ile %52,5 arasında olup ilaç etkileşimleri konusunda farkındalıkları yetersiz bulunmuştur.
10. Hastaların warfarin-diyet etkileşimi sorularına verdikleri doğru cevaplar %8,4 ile %25,7 arasında bulunmuş olup besin etkileşimleri konusunda bilgilerinin yetersiz olduğu görülmüştür.
11. Hastaların warfarinin potansiyel yan etkilerinin sorgulandığı sorulara verdikleri doğru cevaplar %22,8 ile %41,6 arasında bulunmuş olup yan etki konusunda farkındalıklarının yetersiz olduğu saptanmıştır.

Araştırmamızda warfarin kullanan hastaların bilgi düzeyleri ve etkileyen faktörleri belirlemek hedeflenmiştir. Çalışmamıza katılan hastaların bilgi düzeyi oldukça düşük saptanmıştır. Oral antikoagülanlar ve özellikle de warfarin, yetersiz laboratuvar takibi, önemli ilaç etkileşimleri, ilgili profesyonellerin bilgisindeki yetersizlikler ve yetersiz hasta rehberliği nedeniyle en sık ölümcül ilaç hatalarıyla ilişkilendirilen ilaç sınıflarındandır. OAK'ların başarısı ve güvenliği hasta eğitimine, hastaların tedaviye olan bağlılığına ve klinik bakımdan sorumlu ekipler arasındaki iletişime bağlıdır. Bu yüzden hastaların warfarin hakkında düzenli olarak eğitim almaları gerektiğini düşünüyoruz. Eğitim içinde mutlaka warfarinin vücuttaki etkileri, yan etkileri, başvurulması gereken acil durumlar, uygun ve doğru dozda warfarin kullanımı, ilaç ve yiyeceklerle warfarinin etkileşimi, INR ve doz takibinin nasıl olması gerektiğinin bulunması gerektiğini düşünüyoruz.

Bizim ülkemizde warfarin eğitimdeki potansiyel eksiklikleri belirleyen geniş çaplı bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızın içeriğindeki soruların cevaplanma oranlarından faydalanılarak potansiyel eksikliklerin belirlenmesi ve eğitimin bu konulara odaklanması açısından çalışmamızın faydalı olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca bu konuda daha çok çalışma yapılarak eğitimin kalitesi ve içeriğinin belirlenmesi uygun olacağını düşünüyoruz.

Yurtdışında yapılan çalışmalarda sağlık çalışanlarının warfarin hakkındaki bilgi düzeyleri düşük saptanmıştır. Türk hekimlerinde bilgi düzeyini değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Hekimlerin hastalara danışmanlık verebilmek için yeterli bilgi seviyesine sahip olmaları gerekmektedir. Bu yüzden hekimlerde bu konuda yapılacak olan bir çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Ayrıca hekimlerin warfarin hakkında bilgilendirilmesi için eğitim programlarının gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda warfarin hakkında bilgi alan hastaların yüksek oranda kardiyologlar tarafından bilgilendirildiği saptanmıştır. Oysaki tüm hekimler warfarin kullanan hastalar ile sık karşılaşmaktadır. Bu yüzden tüm hekimlerin warfarin kullanımı, ilaç ve besin etkileşimleri konusunda bilgili olması gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda da saptandığı gibi ek ilaç kullanım oranlarının yüksek olması ve ilaç etkileşimlerinin fazla olmasından dolayı hekimlerin hastalara ilaç başlarken daha dikkatli davranması ve warfarinle etkileşen ilaçlar yerine kullanılabilir alternatif ilaçları düşünmeleri gerekmektedir.

Hastanın sürekli takibinden sorumlu olan birinci basamak hekimlerinin, hastaya daha uygun ilaç başlaması, çoklu ilaç kullanımını olan hastaların warfarinle etkileşen ilaçlarını saptayabilmesi ve hastayı ilaç etkileşimleri hakkında bilgilendirebilmesi için warfarin hakkında yeterli bilgiye sahip olması gerekmektedir. Aile hekimlerinin hastaları her ziyaretlerinde warfarin hakkında bilgilendirmelerinin, hastalara eğitim vererek ve broşür dağıtarak hastaların farkındalıklarını arttırmalarının, hastaların kullandıkları ilaçları warfarin etkileşimine göre gözden geçirmelerinin hastalardaki olası yan etkileri azaltacağını, hastaların tedavi uyumlarını arttıracaklarını, bilgi düzeylerini yükselteceğini ve etkin antikoagulan tedaviyi sağlamaya yardımcı olacağını düşünüyoruz.

Warfarin kullanan kadınlar (gebelik ve menstruasyon) ve yaşlılar (ek ilaç kullanımının fazlalığı, ek hastalıkların artması, tedaviye uyumda azalma vb.), gerek doz ayarlanmasında, gerekse komplikasyonların sıklığı açısından daha dikkatli davranılması gereken grupları oluşturmaktadır. Bu nedenle, bu gruplara verilecek eğitimde gereksinimlerin belirlenmesi ve eğitimde bu konulara dikkat çekilmesi büyük önem taşımaktadır. Araştırmamıza bu boyutta bakıldığında, risk gruplarının eğitim gereksinimlerinin saptanmasına destek sağlayabileceğini söyleyebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. Franchini M, Liumbruno GM, Bonfanti C, Lippi G. The evolution of anticoagulant therapy, *Blood Transfus.* 2016 Mar;14(2):175-84.
2. Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI, New anticoagulants, *Blood.* 2005 Jan 15;105(2):453-63.
3. Franchini M, Mannucci PM, A new era for anticoagulants. *Eur J Intern Med.* 2009 Oct;20(6):562-8.
4. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e44S-e88S.
5. Guidelines for warfarin management in the community. Published by the State of Queensland (Queensland Health) and the Royal Flying Doctor Service QueenslandSection.May,2016.  
[https://www.health.qld.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0025/443806/warfarin-guidelines.pdf](https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0025/443806/warfarin-guidelines.pdf) (31.08.2019 tarihinde erişildi)
6. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, Douketis JD, Crother M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arc intern medicine.* 2005 May 23;165(10):1095-106.
7. Violi F, Lip GYH, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(10):e2895
8. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, Grandone E, Margaglione M. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood.* 2005 Jan 15;105(2):645-9
9. Da Silveira MMBM, Melo LA, Gomes FMF, Andrade LJCBD, Serur IP, Piscoya ICV, Gueiros RM ve ark. Polymorphisms of CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 and VKORC1 genes related to time in therapeutic range in patients with atrial fibrillation using warfarin. *Appl Clin Genet.* 2019 Aug 2;12:151-159
10. Öztürk M. Warfarin tedavisi alan ve INR yüksekliği ile acil servise başvuran hastaların analizi (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2013

11. Katherine Harter, Michael Levine, and Sean O. Henderson. Anticoagulation drug therapy: a review. *West J Emerg Med*. 2015 Jan; 16(1): 11–17.
12. Mercy Halleluyah Periyah, Ahmad Sukari Halim, and Arman Zaharil Mat Saad. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017 Oct 1; 11(4): 319–327
13. Dave HD, LaPelusa A. Physiology, hemostasis. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.2019 Aug 1.
14. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2015;50(4):326-36
15. Sanjeev Palta, Richa Saroa, and Anshu Palta. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. *Indian J Anaesth*. 2014 Sep-Oct; 58(5): 515–523.
16. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc*. 2007 Jul;82(7):864-73
17. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e120S-e151S
18. David A. Garcia, Trevor P. Baglin, Jeffrey I. Weitz, Meyer Michel Samama. Parenteral Anticoagulants, Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, February 2012, Volume 141, Issue 2, Supplement, Pages e24S–e43S
19. FDA, HEPARIN SODIUM, for intravenous use Initial U.S. Approval: 1939 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/017029s140lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/017029s140lbl.pdf) Erişim Tarihi: 01.09.2019
20. Suvarna S, Espinasse B, Qi R, Lubica R, Poncz M, Cines DB, Wiesner MR, Arepally GM. Determinants of PF4/heparin immunogenicity. *Blood*. 2007 Dec 15;110(13):4253-60
21. Lee GM, Arepally GM. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013 Jun;27(3):541-63

22. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e495S-e530S
23. <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/130/bolum-ii-heparin-iliskili-trombositopeni-hit-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf> Türk Hematoloji Derneği, Heparin ilişkili trombositopeni tanı ve tedavi kılavuzu, 2011 Erişim Tarihi: 01.09.2019
24. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2014 Oct;6(5):185-202
25. Donnellan E, Khorana AA. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review. Oncologist. 2017 Feb;22(2):199-207
26. Akl EA, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schünemann HJ. Low-molecular-weight heparins are superior to vitamin K antagonists for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a cochrane systematic review. J Exp Clin Cancer Res. 2008 Jul 18;27:21
27. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. Blood. 2005 Oct 15;106(8):2710-5.
28. Bates SM, Weitz JI. New anticoagulants: beyond heparin, low-molecular-weight heparin and warfarin. Br J Pharmacol. 2005 Apr;144(8):1017-28.
29. Shaughnessy SG, Young E, Deschamps P, Hirsh J. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria. Blood. 1995 Aug 15;86(4):1368-73.
30. Ellis DJ, Usman MH, Milner PG, Canafax DM, Ezekowitz MD. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, tecarfarin (ATI-5923), in patients with atrial fibrillation. Circulation. 2009 Sep 22;120(12):1029-35, 2 p following 1035

31. Scheel, L.D. (1949) Studies on the anticoagulant dicumarol and other 4-hydroxycoumarins. Sect, II, The anticoagulant activity and toxicity of 3-substituted-4-hydroxycoumarins. PhD Thesis, University of Wisconsin
32. Limdi NA, Veenstra DL. Warfarin pharmacogenetics. *Pharmacotherapy*. 2008 Sep;28(9):1084-97
33. Nelsestuen GL. Role of gamma-carboxyglutamic acid. An unusual protein transition required for the calcium-dependent binding of prothrombin to phospholipid. *J Biol Chem*. 1976 Sep 25;251(18):5648-56.
34. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 7;41(9):1633-52
35. Lane S, Al-Zubiedi S, Hatch E, Matthews I, Jorgensen AL, Deloukas P, Daly AK ve ark. The population pharmacokinetics of R- and S-warfarin: effect of genetic and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Jan;73(1):66-76
36. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P450C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Jun;45(6):525-38.
37. Wigle P, Hein B, Bloomfield HE, Tubb M, Doherty M. Updated guidelines on outpatient anticoagulation. *Am Fam Physician*. 2013 Apr 15;87(8):556-66.
38. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ ve ark. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S-e184S
39. <https://www.toraks.org.tr/ebook.aspx?book=58149101>, Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboemboli Tanı ve Uzlaşım Raporu, 2015 Erişim Tarihi: 10.09.2019
40. Tideman PA, Tirimacco R, St John A, Roberts GW. How to manage warfarin therapy. *Aust Prescr*. 2015 Apr;38(2):44-8.
41. Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS; Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis (ASTH). An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust*. 2013 Mar 4;198(4):198-9



42. Zareh M, Davis A, Henderson S. Reversal of warfarin-induced hemorrhage in the emergency department. *West J Emerg Med*. 2011 Nov;12(4):386-92.
43. Soedirman JR, De Bruijn EA, Maes RA, Hanck A, Grüter J. Pharmacokinetics and tolerance of intravenous and intramuscular phylloquinone (vitamin K1) mixed micelles formulation. *Br J Clin Pharmacol*. 1996 Jun;41(6):517-23.
44. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston FE. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001 Oct;115(1):145-9.
45. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. American college of emergency physicians, *Emergency medicine sixth edition*, pp. 1354-8, McGraw-Hill, USA, 2004.
46. Wilson SE, Watson HG, Crowther MA. Low-dose oral vitamin K therapy for the management of asymptomatic patients with elevated international normalized ratios: a brief review, *CMAJ*. 2004 Mar 2;170(5):821-4.
47. Haldun A, Türkiye’de Kullanıma Giren Yeni Terapötikler ve İlaçlar, Türkiye Acil Tıp Dergisi - *Tr J Emerg Med* 2011;11(4):181-188
48. Çelebi H. Plazma Ürünleri Ve Transfüzyon Endikasyonları. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(36):62-4.
49. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, Mueller S ve ark. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1465-70. Epub 2006 May 4
50. Huyen A Tran, Sanjeev D Chunilal, Paul L Harper, Huy Tran, Erica M Wood and Alex S Gallus, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2013; 198 (4): 198-199. <https://www.mja.com.au/journal/2013/198/4/update-consensus-guidelines-warfarin-reversal> 24 ekim 2019 tarihinde ulaşılmıştır.
51. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ*. 2002 Oct 12;325(7368):828-31.

52. Danielle Schindler and Thomas P. Graham. Warfarin Overdose in a Breast-feeding Woman. *West J Emerg Med*. 2011 May; 12(2): 216–217.
53. Fujiwara K, Aoki S, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Warfarin-associated fetal intracranial subdural hematoma: a case report. *Clin Case Rep*. 2014 Jun;2(3):108-11.
54. Du Breuil AL, Umland EM. Outpatient management of anticoagulation therapy. *Am Fam Physician*. 2007 Apr 1;75(7):1031-42.
55. 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. [Published correction appears in *Chest* 2005Jan; 127(1):415–6] *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):204S-233S.
56. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med*. 2004 Jun 28;164(12):1319-26.
57. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003 Apr 28;163(8):901-8.
58. Dunn A. Perioperative management of oral anticoagulation: when and how to bridge. *J Thromb Thrombolysis*. 2006 Feb;21(1):85-9.
59. Ebiloğlu A. Warfarin kullanan hastaların bilgi düzeyi ve sosyodemografik özelliklerinin antikoagulan tedavi kontrolü ile ilişkisi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Ankara: Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi; 2012.
60. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol*. 2010 May;149(4):598-605.
61. Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(10):e2895
62. Dashti HS, Shea MK, Smith CE, Tanaka T, Hruby A, Richardson K, Wang TJ ve ark. Meta-analysis of genome-wide association studies for circulating phylloquinone concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2014 Dec;100(6):1462-9.

63. Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, Kesteven P ve ark. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol.* 2004 Feb;124(3):348-54
64. Lurie Y, Loebstein R, Kurnik D, Almog S, Halkin H. Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Aug;70(2):164-70.
65. Göz M. Warfarin-food interaction: a case report and review of the literature <http://tgkdc.dergisi.org/text.php?lang=en&id=1043#r9> 24 ekim 2019 tarihinde ulaşılmıştır.
66. Türk Hematoloji Derneği, Kumadin Kullanım Rehberi [http://www.thd.org.tr/thd\\_halk/print.asp?sayfa=kkk](http://www.thd.org.tr/thd_halk/print.asp?sayfa=kkk) Erişim tarihi:12 Eylül 2019
67. Guo LQ, Yamazoe Y. Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacol Sin.* 2004 Feb;25(2):129-36.
68. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 May;5(3):433-51.
69. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The Significance of Drug-Drug and Drug-Food Interactions of Oral Anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018 Mar;7(1):55-61
70. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J ve ark. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015 Oct;17(10):1467-507.
71. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J ve ark. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
72. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, Ahnfelt L. 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 Jan;3(1):103-11.

73. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL ve ark. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2093-104
74. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR ve ark. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92
75. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost.* 2007 Dec;5(12):2368-75. Epub 2007 Sep 15.
76. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, ve ark. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91.
77. Turpie AG, Fisher WD, Bauer KA, Kwong LM, Irwin MW, Kälebo P, Misselwitz F. BAY 59-7939: an oral, direct factor Xa inhibitor for the prevention of venous thromboembolism in patients after total knee replacement. A phase II dose-ranging study. *J Thromb Haemost.* 2005 Nov;3(11):2479-86.
78. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G ve ark. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012 Nov;33(21):2719-47.
79. Kumar S, Danik SB, Altman RK, Barrett CD, Lip GY, Chatterjee S, Roubin GS ve ark. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Antiplatelet Therapy for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Cardiol Rev.* 2016 Sep-Oct;24(5):218-23
80. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M ve ark. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013 Feb 5;127(5):634-40.

81. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC ve ark. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010 Oct;12(10):1360-420
82. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G ve ark. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association, *Europace*. 2012 Oct;14(10):1385-413. Epub 2012 Aug 24
83. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct;36(4):1303-9.
84. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M ve ark. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Nov;50(5):e1-e88. Epub 2016 Sep 23.,
85. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A, Husted S ve ark. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke*. 2012 Dec;43(12):3291-7
86. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I4-8.
87. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J*. 2006 Sep 12;4:15.
88. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar;28(3):370-2
89. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):1-14.

90. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F ve ark. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2276-315
91. Wells PS , Anderson DR , Rodger M , Ginsberg JS , Kearon C1 , Gent M , Turpie AG ve ark. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000 Mar;83(3):416-20.
92. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 7;144(3):165-71.
93. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel., Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):7S-47S
94. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993 Nov 1;119(9):874-81.
95. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):709-18
96. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A ve ark. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):699-708
97. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH ve ark. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1406-15.

98. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B ve ark. A; Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(22):2463-71. Epub 2005 Aug 15.
99. 2017 ESC/EACTS Kalp Kapak Hastalıkları Tedavi Kılavuzu, [https://www.journalagent.com/tkdud/pdfs/TKDUC\\_1\\_2\\_1\\_53.pdf](https://www.journalagent.com/tkdud/pdfs/TKDUC_1_2_1_53.pdf)  
Erişim Tarihi: 6 Ekim 2019
100. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B ve ark. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791.
101. Ávila CW, Aliti GB, Feijó MKF, Rabelo ER. 2011. Pharmacological adherence to oral anticoagulant and factors that influence the International normalized ratio stability. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 19(1), 18-25.
102. Uçar A. Warfarin tedavisi alan hastaların tedaviye yönelik memnuniyet algıları (Yüksek Lisans Tezi). Konya:Selçuk Üniversitesi; 2017
103. Demirel E ve Uzun Ş. Warfarin Kullanan Bireylerde Etkin INR (Uluslararası Normalizasyon Oranı) Değerini Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi, *Turk J Cardiovasc Nurs* 2018;9(19):58–68
104. Mercan S, Enç N. 2011. Warfarin kullanan bireylerin eğitim gereksinimleri. *Turk Soc Cardiol Turkish Journal of Cardiovascular Nursing*, 1(2), 12-7.
105. Mohamed S, Razak TA, Hashim R, 2015. Translation, validation and psychometric properties of Bahasa Malaysia version of the Perception of Anticoagulant Therapy Questionnaire (PACTQ). *AJBPS*, 5(48), 18-22.
106. Yaylacı S, Ösken A, Aydın E, Genç AB, Şahinkuş S, Can Y, Demir MV, Kocayigit İ, Varım C, 2014. İç hastalıkları polikliniğine başvuran warfarin kullanan hastalar ve etkin INR'ye ulaşma oranları . *Medical Journal of Kocaeli*, 3, 18-21.
107. Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G ve ark. 2004. A new instrument for measuring anticoagulation related quality of life: development and preliminary validation. *Health Qual Life Outcomes*, 2, 22.

108. Baysal E. Warfarinin güvenli kullanımıyla ilgili hastalara verilen eğitimin bilgi düzeylerine ve INR kontrolüne etkisi (Yüksek Lisans Tezi). Manisa: Celal Bayar Üniversitesi; 2015
109. Köksal AT, Avşar G, 2015. Oral antikoagülan ilaç kullanan hastalar antikoagülan tedavi ile ilgili ne biliyor ve ne yapıyor?: Bir kardiyoloji servisindeki hastaların değerlendirilmesi. Balıkesir Sağlık Bil Derg, 4(3), 137-42.
110. Dağcı S, Ören B, 2015. Varfarin kullanan inmeli hastalara verilen eğitimin etkinliğinin değerlendirilmesi. Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi, 19(1), 1-6.
111. Özcan T, Altıok M, Babalıklı F, 2013. Warfarin kullanan hastalara ilaca ilişkin verilen grup eğitiminin bilgi düzeylerine etkisi. Anadolu Kardiyol Derg, 13, 286-94.
112. Moran SM, Fitzgerald N, Papa M, Madden M, Vaughan CJ. Warfarin anticoagulation: a survey of patients' knowledge of their treatment. Ir J Med Sci. 2011 Dec;180(4):819-22
113. Oral Alihan, Warfarin doz aşımı nedeniyle yatan hastaların klinik özellikleri ve doz aşımı ile ilgili risk faktörleri (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2016
114. Shrestha P, Koirala B, Shestra N, Thapa P. Study on complication monitoring of warfarin in post-valve surgery. JMNA J Nepal Med Assoc 2009; 48(174):111-5.
115. Aydoğan Atılğan Ş, Warfarin kullanan evde bakım hastalarında terapötik aralıkta kalmaya etki eden faktörler (Tıpta Uzmanlık Tezi). Ankara: Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2019
116. Çelik A, İzci S, Kobat MA, Ateş AH, Çakmak A, Çakıllı Y, Yılmaz MB, Zoghi M; WARFARIN-TR Study Collaborates. The awareness, efficacy, safety, and time in therapeutic range of warfarin in the Turkish population: WARFARIN-TR. Anatol J Cardiol. 2016 Aug;16(8):595-600
117. Yaka E, Pekdemir M, Yılmaz S, Akalın E. Acil Servis Hastalarında Oral Antikoagülan Tedavi Bilgi Düzeylerinin Araştırılması, Türkiye Acil Tıp Dergisi - Tr J Emerg Med 2011;11(4):155-160



118. Alışır MF, Keçebaş M, Beşli F ve ark. Varfarin Kullanan Hastalarda Etkin INR Düzeyi Oranları ve Etiyoloji ile Olan İlişkisi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2013; 33:868-73.
119. Kizito Mariita, David G. Nyamu, Carol K. Maina, Peter N. Karimi, Tom B. Menge. Patient factors impacting on oral anticoagulation therapy among adult outpatients in a Kenyan referral hospital. *African Journal of Pharmacology and Therapeutics* Vol. 5 No. 3 Pages 193-200, 2016
120. De Souza TF, Colet CF, Heineck I. Knowledge and information levels and adherence to oral anticoagulant therapy with warfarin in patients attending primary health care services. *J Vasc Bras.* 2018 Apr-Jun;17(2):109-116.
121. Li X, Sun S, Wang Q, Chen B, Zhao Z, Xu X. Assessment of patients' warfarin knowledge and anticoagulation control at a joint physician- and pharmacist-managed clinic in China. *Patient Prefer Adherence.* 2018 May 9;12:783-791.
122. Shrestha S, Sapkota B, Kumpakha A, Acharya U, Sharma R. Evaluation of patients' knowledge on warfarin in outpatient pharmacy of a tertiary care cardiac center. *BMC Res Notes.* 2015 Sep 10;8:429.
123. Baker JW, Pierce KL, Ryals CA. INR goal attainment and oral anticoagulation knowledge of patients enrolled in an anticoagulation clinic in a Veterans Affairs medical center. *J Manag Care Pharm.* 2011 Mar;17(2):133-42.
124. Korkmaz F, Okgun Alcan A, Karacabay K. Mekanik kalp kapağı olan hastalar varfarin tedavisine ilişkin uygun bilgiye sahip mi ve doğru doza uyuyorlar mı?, *Türk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2015;23(1):58-65
125. Hu A, Chow CM, Dao D, Errett L, Keith M. Factors influencing patient knowledge of warfarin therapy after mechanical heart valve replacement. *J Cardiovasc Nurs.* 2006;21(3):169–175. quiz 176–167
126. Nadar S, Begum N, Kaur B, Sandhu S, Lip GY. Patients' understanding of anticoagulant therapy in a multiethnic population. *J R Soc Med.* 2003 Apr;96(4):175-9 Ouirke W, Cahill M, Perera K, Conway J. Warfarin prevalence, indication for use and haemorrhagic events. *IrishMed J* 2007; 100(3):402-4.

127. Praxedes MF, de Abreu MH, Paiva SM, Mambrini JV, Marcolino MS, Martins M. Assessment of psychometric properties of the Brazilian version of the oral anticoagulation knowledge test. *Health Qual Life Outcomes*. 2016 Jun 24;14:96
128. Matalqah ML, Radaideh KM, Sulaiman SA, Hassali MA, Kader MA. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control: results of a validated tool in Malaysia. *J Pharm Biomed Sci*. 2013;30(30):967-974.
129. Khudair I, Hanssens Y. Evaluation of patients' knowledge on warfarin in outpatient anticoagulation clinics in a teaching hospital in Qatar. *Saudi Med J*. 2010;31(6):672-677.
130. Poupak Rahmani, Charlotte Guzman, Abbas Kezouh, Mark Blostein, Susan R. Kahn. Association Between Patient Knowledge of Anticoagulation, INR Control and Warfarin-Related Adverse Events. *J Pharm Technol*. 2016 Aug; 32(4): 150–159.
131. Rocha HT, Rabelo ER, Aliti G, de Souza EN. Knowledge of patients with mechanical valve prostheses concerning chronic oral anticoagulant therapy. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2010 Jul-Aug;18(4):696-702
132. Tang EO, Lai CS, Lee KK, Wong RS, Cheng G, Chan TY. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. *Ann Pharmacother*. 2003 Jan;37(1):34-9.
133. Altıok M, Kuyurtar F, Babalık F, Erdoğan S. Knowledge and adherence to treatment in patients with poor or improved anticoagulation control. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2012 Dec;12(8):703
134. Pernod G, Labarère J, Yver J. EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study. *J Gen Intern Med*. 2008;23(9):1141-1146.
135. Dogu O, Acaroglu R. Evaluation of medication management safety in patients using oral anticoagulants. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016;19(3):152–8.
136. Choumane NS, Malaeb DN, Malaeb B, Hallit S. A multicenter, prospective study evaluating the impact of the clinical pharmacist-physician counselling on

- warfarin therapy management in Lebanon. *BMC Health Serv Res.* 2018 Feb 1;18(1):80.
137. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PLoS One.* 2013 Sep 9;8(9):e74037.
138. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med.* 2004;164:2044-2050.
139. Nasser S, Mullan J, Bajorek B. Challenges of older patients' knowledge about warfarin therapy. *J Prim Care Community Health.* 2012 Jan 1;3(1):65-74..
140. Couris RR, Tataronis GR, Dallal GE, Blumberg JB, Dwyer JT. Assessment of healthcare professionals' knowledge about warfarin-vitamin K drug-nutrient interactions. *J Am Coll Nutr.* 2000 Aug;19(4):439-45.
141. Al-Arifi MN, Wajid S, Al-Manie NK, Al-Saker FM, Babelgaith SD, Asiri YA, Sales I. Evaluation of knowledge of Health care professionals on warfarin interactions with drug and herb medicinal in Central Saudi Arabia. *Pak J Med Sci.* 2016 Jan-Feb;32(1):229-33
142. Khan T, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol.* 2004 Aug;126(4):557-64.
143. Wang Y, Kong MC, Lee LH, Ng HJ, Ko Y. Knowledge, satisfaction, and concerns regarding warfarin therapy and their association with warfarin adherence and anticoagulation control. *Thromb Res.* 2014 Apr;133(4):550-4
144. Beyan E, Beyan C, Vaizoğlu AC. predisposing preventable factors in patients with bleeding due to warfarin usage: evaluation of 114 patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2010;16(6):684-687.
145. Smith L, Ernst E, Ewings P, Myers P, Smith C. Co-ingestion of herbal medicines and warfarin. *Br J Gen Pract.* 2004;54(503):439-441.
146. Zuchinali P, Souza GC, Assis MC, Rabelo ER, Rohde LE . Dietary vitamin K intake and stability of anticoagulation with coumarins: evidence derived from a clinical trial. *Nutr Hosp.* 2012 Nov-Dec;27(6):1987-92.
147. Ouirke W, Cahill M, Perera K, Conway J. Warfarin prevalence, indication for use and haemorrhagic events. *IrishMed J* 2007; 100(3):402-4

- 148.Sahm L, Quinn L, Madden M, Richards HL. Does satisfaction with information equate to better anticoagulant control? *Int J Clin Pharm*. 2011 Jun;33(3):543-8.
149. Sayhan BM, Oğuz S, Yüksel V, Hüseyin S, Sayhan SE, Yağcı G. Warfarin Tedavisine bağlı komplikasyonlar nedeniyle acil servise başvuran hastaların analizi. *JAEM*. 2014;13(4):194-198.
- 150.Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med*. 2007 Jul 9;167(13):1414-9.
- 151.Cruess DG, Localio AR, Platt AB, Brensinger CM, Christie JD, Gross R, Parker CS ve ark. Patient attitudinal and behavioral factors associated with warfarin non-adherence at outpatient anticoagulation clinics. *Int J Behav Med*. 2010 Mar;17(1):33-42.

## EKLER

### EK 1: Sosyodemografik Veri Formu

#### Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniğine Başvuran ve Warfarin Kullanan Hastaların Bilgi Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler

**1. Yaş:**

- 20-40       41-60       61 yaş üstü

**2. Cinsiyet**

- Kadın       Erkek

**3. Meslek**

- Ev hanımı       Serbest meslek       Devlet memuru       İşçi       Emekli

**4. Eğitim düzeyi**

- Okur yazar değil       Okur yazar       İlkokul       Ortaokul       Lise       Üniversite ve üstü

**5. Medeni hali**

- Evli       Bekar       Eşi ölmüş       Boşanmış

**6. Geliri**

- Geliri giderinden düşük       Geliri giderine eşit       Geliri giderinden yüksek

**7. Yaşadığı yer**

- Köy       İlçe merkezi       İl merkezi

**8. Kronik bir hastalığınız var mı?**

- Evet( Belirtiniz.....)       Hayır

**9. Herhangi bir operasyon geçirdiniz mi?**

- Evet ( Belirtiniz.....)       Hayır

**10. Düzenli olarak kullandığınız ilacınız var mı?**

- Evet ( Belirtiniz.....)       Hayır

**11. Hangi hastalıktan dolayı kumadin kullanıyorsunuz?**

- Atrial Fibrilasyon

- Kalp Kapak Replasmanı
- Pulmoner Emboli
- Derin Ven Trombozu
- Pulmoner Arter Hipertansiyonu
- Diğer (Belirtiniz.....)

**12. Ne kadar süredir warfarin kullanıyorsunuz?**

- 1-3 yıl
- 4-6 yıl
- 7 yıl ve üzeri

**13. Kumadin hakkında hiç bilgi aldınız mı?**

- Evet
- Hayır

**14. Cevabınız evet ise kimden bilgi aldınız?**

- Doktor (Belirtiniz.....)
- Hemşire
- Diğer sağlık çalışanı
- Diğer (Belirtiniz.....)

**15. Kumadin için kontrole gitme sıklığınız nedir?**

- Doktor çağırdığı zaman
- Ayda bir
- Düzensiz

**16. İlacınızı düzenli kullanıyor musunuz?**

- Evet
- Hayır

**17. Kullandığınız ilaç için düzenli laboratuvar testi yaptırıyor musunuz?**

- Evet
- Hayır

**18. Kullandığınız ilaç dozunu biliyor musunuz?**

- Evet
- Hayır

**19. İlacı hangi hastalıktan dolayı kullandığınızı biliyor musunuz ?**

- Evet (Belirtiniz.....)
- Hayır

**20. Kumadinin laboratuvar test sonuçları ve aldığınız dozlar ile ilgili kayıt tutuyor musunuz?**

- Evet
- Hayır

**21.Sizin için hedeflenen INR düzeyinizi biliyor musunuz?**

Evet (Belirtiniz.....)  Hayır

**22. Kumadin kullanımınızı ve dozunuzu aile hekimi başvurularınızda hekiminize belirtiyor musunuz?**

Evet  Hayır

**23. Size uygulanacak bir işlem öncesinde aile hekiminize kumadin dozunuzu değiştirmek konusunda danışıyor musunuz?**

Evet  Hayır

**24. Aile hekiminizden kumadin kullanımı hakkında bilgi ve broşür talep ediyor musunuz?**

Evet  Hayır

**25. Size yeni başlanan bir ilaç hakkında aile hekiminizden bilgi talep ediyor musunuz?**

Evet  Hayır

## **EK 2: Bilgi Düzeyi Değerlendirme Soruları**

Sayın katılımcı. Aşağıda yer alan sorular kullandığımız kumadin adlı ilaç ile ilgilidir. Lütfen tüm soruları yanıtlayınız. Soruların tek bir doğru cevabı bulunmaktadır. İsim yazmanıza gerek yoktur. Katkınız için teşekkür ederiz.

1. Baş ağrınız olduğunda aşağıdaki ilaçlardan hangisini almalısınız?

**a.Parol**

b.Nurofen

c.Aspirin

d.Katarin

2. Aşağıdaki gıda maddelerinden hangisi kumadini etkiler?

a. Pastırma

**b. Brokoli**

c. Muz

d. Soyulmuş salatalık

3. Dün akşam kumadin dozunu almayı unuttuğunuzu hatırladınız.Ne yapmalısınız?

**a. Unuttuğum kumadin dozunu atlamak**

b. Hatırladığım an unuttuğum kumadin dozunu almak

c. Bekleyip kumadini bu akşam 2 doz almak

d. Hemen unuttuğum kumadin dozunun yarısını almak

4. Kumadin tedavisi alırken hangisini yapmalısınız?

a. Ispanak yememeliyim



b. Ayda bir kez ıspanak yiyebilirim

c. İstedğim zaman istediğim kadar ıspanak yiyebilirim

**d. Ispanak yiyebilirim ama her hafta düzenli olarak aynı miktarda yemem gerekir**

5. Akşam yemeğinde arkadaşlarınızla dışarı çıktınız, üçüncü kadeh şarabınızı bitirdiniz. Tek bir akşamda tüketilen bu alkol miktarı INR düzeyinizi nasıl etkileyecektir?

a. INR düzeyinde düşüğe neden olacaktır

**b. INR düzeyinde artışa neden olacaktır**

c. INR düzeyini etkilemez

d. Kumadin tedavisi sırasında alkol almamak gerekir

6. Eczanedekeyken multivitamin gördünüz ve ihtiyacınız olduğunu düşünüyorsunuz. Hangisini yapmalısınız?

a. Düzenli olarak kullanırım

b. Kullanmamalıyım çünkü kumadin alırken alınan multivitamin kan pıhtısına neden olabilir

c. Kullanmaya başlarım bir sonraki doktor kontrolünde sorarım

**d. Doktorum ile konuşmadan kullanmam**

7. Kumadininiz biterse ne yapmalısınız?

a. Benimkiyle aynı doz kullanan bir arkadaşımdan alırım

**b. Kumadin dozunu atlamamak için eczaneden yedek ilaç alırım**

c. Sadece birkaç gün kaldığı için sonraki kontrolde yeni bir reçete almak için beklerim

d. Hiçbir şey yapmam çünkü raporumun süresi gelmemiştir

8. Soğuk algınlığınız olduğunda ne yapmalısınız?

a. Vicks alabilirim

b. Kumadin kullanan arkadaşımın önerdiği ilacı alırım

**c. Doktoruma sormadan ilaca başlamam**

d. Soğuk algınlığını çekmenin daha güvenli olduğuna karar veririm, çünkü çoğu soğuk algınlığı ilacı kumadin ile etkileşime girer

9. Diş randevunuz olduğunda hangisini yapmalısınız?

a. Kumadin alırken dişler için işlem yaptırılamaz

**b. Herhangi bir işlem yapmadan önce diş hekimime kumadin kullandığımı söylemeliyim**

c. Diş işlemleri yapılabilir ve diş hekimime kumadin kullandığımı söylememe gerek yoktur

d. Diş randevuma gitmeden birkaç gün önce kumadini kesmeliyim

10. Enfeksiyondan dolayı antibiyotiğe ihtiyaç duyulduğunda ne yapmalısınız?

a. Öngörülen tedavi süresinin yarısını alıp, ardından doktoruma başvurmalıyım

b. Kumadin kullanırken antibiyotik kullanmamalıyım

c. Bir sonraki doktor kontrolüne kadar bekleyip, doktoruma kullandığım antibiyotik hakkında bilgi vermeliyim

**d. Doktoruma sormadan ilaca başlamamalıyım**

11. Kumadin almanız için günün en iyi zamanı hangisidir?

a. Öğle yemeği

**b. Akşam yemeği**

c. Sabah kahvaltıdan önce

d. Günün herhangi bir saati

12. Kumadin kullanırken aşağıdakilerden hangisi olduğunda acil servise gitmelisiniz?

**a. Kanlı öksürük**

b. Hafif burun kanaması

c. Dişlerinizi fırçaladıktan sonra olan diş etlerinizde kanama

d. Tıraş sırasında oluşan ve kontrol altına alabildiğiniz kanama

13. Komşunuz tamamen doğal içerikli olduğunu söylediği bitkisel takviye getiriyor ve kendisinin tüm ağrılarını geçirdiğini söylüyor ve ağrınız olunca size öneriyor. Ne yapmalısınız?

a. Bitkisel olduğu için onun önerdiği takviyeyi alabilirim

b. Bitkisel takviyeyi almaya başlarım ve bir sonraki kontrolümde doktoruma söylerim

**c. Bitkisel takviyeyi almadan önce ilaçlarımla etkileşime girip girmeyeceğini doktoruma sorarım**

d. Bitkisel takviyeleri almaktan kaçınırım çünkü tüm ilaçlar kumadin ile etkileşime girer

14. Kararlı bir kumadin dozuna ulaştıktan sonra, INR kan testinizi ne zaman yaptırmalısınız?

a. Yılda bir kez

b. Her 3 ayda bir

**c. En azından 4 haftada bir kez**

d. Kararlı kumadin dozundaysam kontrol ettirmeme gerek yoktur

15. Kumadin kullanırken hangisi olduğunda doktorunuza başvurmalısınız?

a. Sırt ağrısı

b. Mide bozukluğu

c. Gerilim tipi baş ağrısı

**d. Bir günden fazla süren ishal**

16. Kumadin kullanırken, aşağıdakilerden hangisi için rutin olarak izlenmeniz gerekir?

**a. PT / INR testi**

b. Potasyum seviyeleri

c. Kan glikoz seviyeleri

d. Böbrek fonksiyon testleri

17. Kumadin alırken aşağıdakilerden hangi durumda acil servise gitmelisiniz?

a. İştah kaybı

b. Kahverengi gevşek dışkı

**c. İdrar rengimde kırmızılık**

d. Kolda küçük morluklar

18. Aşağıdaki yiyeceklerden hangisi kumadini etkileyebilir?

a. Kereviz

b. Havuç

**c. Lahana salatası**

d. Yeşil fasulye

19. Kumadin kullanımını bıraktıktan sonra, ilacın vücudunuzdan atılması ne kadar sürer?

a. 5 saat

**b. 5 gün**

c. 5 hafta

d. 5 ay

20. Kumadine başladıktan sonra, ne kadar süre bu ilacı kullanmak gerekir?

a. 1 yıl

b. 1 ay

**c. Kişinin ihtiyaçlarına göre değişir**

d. Eğer kumadine başlarsam, hayatım boyunca kullanmam gerekir

### **EK 3:Anticoagulation Knowledge Assessment (AKA) Questionnaire**

1. Which one of these medications is recommended if you are taking Coumadin (warfarin) and want relief from a headache?

- a. Advil
- b. Motrin
- c. Aspirin
- d. Tylenol

2. Which of the following food items would interfere with your Coumadin (warfarin) medication?

- a. Bacon
- b. Broccoli
- c. Bananas
- d. Peeled cucumbers

3. While on Coumadin (warfarin) medication, in which of the following would you go directly to the emergency room?

- a. Small bruises
- b. Your appetite dramatically increases
- c. Nosebleed which will not stop bleeding
- d. Gums which bleed for a few seconds after brushing teeth

4. You just remembered that you forgot to take your evening Coumadin (warfarin) medication dose last night. You would—

- a. skip the dose of Coumadin (warfarin) you missed
- b. take the missed Coumadin (warfarin) dose right now
- c. wait and take 2 doses of Coumadin (warfarin) this evening
- d. take one-half of the missed dose of Coumadin (warfarin) right now

5. While on Coumadin (warfarin) you—
- a. should not eat spinach
  - b. can eat spinach one time a month
  - c. can eat as much spinach as you would like whenever you would like
  - d. can eat spinach but need to eat the same amount regularly every week
6. While out with friends for dinner, you have just finished your third glass of wine. This amount of alcohol consumed in a single evening will—
- a. cause a decrease in your INR
  - b. cause an increase in your INR
  - c. not affect you or your Coumadin (warfarin) in any way
  - d. make you sick when taking Coumadin (warfarin) medication
7. While in your pharmacy, you notice multivitamins are on sale. After some thought, you decide that you may need a multivitamin. You would—
- a. purchase the multivitamin and begin taking it regularly
  - b. not take a multivitamin because it will cause a blood clot while taking Coumadin (warfarin)
  - c. start taking it and bring the multivitamin to your next Coumadin Clinic visit to show the pharmacist
  - d. purchase the multivitamin but not start taking it until you talked with the pharmacist at your Coumadin Clinic
8. If you ran out of your prescription for your Coumadin (warfarin) you would—
- a. borrow Coumadin (warfarin) from a friend, as long as it is the same dose as yours
  - b. call and ask for refills for that day so you do not miss a dose of Coumadin (warfarin)
  - c. wait until your next appointment that is just a few days away to get a new prescription

d. do nothing because you have taken Coumadin (warfarin) long enough, otherwise there would be more refills on your prescription

9. Which of the following is an effect of Coumadin (warfarin) medication that will most likely be experienced?

a. Stroke

b. Leg Clot

c. Bruising

d. Blood in the urine

10. You have a cold, which includes a runny nose and cough. You—

a. could safely take Nyquil to help get rid of the runny nose and cough

b. take your friend's medication that he/she uses for a bad cold because he/she is also on Coumadin (warfarin) medication

c. would call the Coumadin Clinic and tell him/her you are on Coumadin (warfarin) medication and ask what you can take for your cold

d. decide it is safer to suffer through the cold because most cold medications will interact with your Coumadin (warfarin) medication

11. When making a dental appointment while taking Coumadin (warfarin) medication, you need to remember you—

a. cannot have procedures done on your teeth while taking Coumadin (warfarin)

b. must tell your dentist you are taking Coumadin (warfarin) well in advance of having any procedure done

c. can have procedures done and there is not a need to tell the dentist about the Coumadin (warfarin)

d. can have the dental procedure done if when you arrive at your dental appointment you tell the dentist you are taking Coumadin (warfarin)



12. When the need arises to take an antibiotic (to get rid of an infection) while taking Coumadin (warfarin), you need to—

- a. take half of the prescribed length of therapy, and then call the Coumadin clinic
- b. refuse to take any new medication because you are taking Coumadin (warfarin)
- c. wait until your next Coumadin clinic visit and then tell the pharmacist about the antibiotic
- d. call the Coumadin Clinic right away and let them know you are starting a new medication

13. Coumadin (warfarin) works—

- a. in my liver to make my blood thicker
- b. in my liver to make my blood thinner
- c. in my kidneys to make my blood thicker
- d. in my kidneys to make my blood thinner

14. The best time of day for me to take my Coumadin (warfarin) is—

- a. at lunchtime
- b. in the evening
- c. in the morning before breakfast
- d. any time of day when I remember

15. Which of the following is an effect of my Coumadin (warfarin) medication that I will most likely experience if my INR is too high?

- a. A clot in the leg
- b. Minor bleeding
- c. Clot in the lung
- d. Bleeding in the brain

16. Which of the following drinks can decrease the effectiveness of your Coumadin (warfarin)?

- a. Deans 2% low-fat milk
- b. Hershey's chocolate shake
- c. Tropicana orange juice
- d. Ensure nutritional supplement

17. While taking Coumadin (warfarin), which of the following represents a situation when you should go to the emergency room?

- a. You cough up blood
- b. Your nose bleeds slightly while blowing it
- c. Your gums bleed after brushing your teeth then it stops quickly
- d. You have cut yourself while shaving and you control the bleeding

18. Your neighbor brings over this great "all natural" herbal supplement she just bought from her chiropractor. She swears that this helps all her aches and pains and recommends

that you take it when you ache. Your decision is to—

- a. take her advice, realizing that you could use this herbal supplement
- b. start taking the herbal supplement and tell your pharmacist at the next office visit
- c. ask your pharmacist if the herbal supplement will interact with your medications before you take it
- d. avoid taking herbal supplements altogether because all medications interact with Coumadin (warfarin)

19. Once you have reached a stable Coumadin (warfarin) dose, a PT/INR blood test—

- a. should be checked once a year
- b. should be checked once every 3 months

- c. should be checked at least once every 4 weeks
  - d. does not need to be checked once you are on a stable Coumadin (warfarin) dose
20. The results of your PT/INR test tells the pharmacist—
- a. how thick or thin your blood is while taking Coumadin (warfarin)
  - b. how well your kidneys are working since taking Coumadin (warfarin)
  - c. what your average blood sugar level was since taking Coumadin (warfarin)
  - d. how much alcohol you have been drinking since taking Coumadin(warfarin)
21. While taking Coumadin (warfarin), you should call your Coumadin Clinic when you get:
- a. a backache
  - b. an upset stomach
  - c. a tension headache
  - d. diarrhea for more than 1 day
22. While on Coumadin (warfarin) you need to be routinely monitored for which of the following:
- a. PT/INR tests
  - b. Potassium levels
  - c. Blood glucose levels
  - d. Kidney function tests
23. Which of the following may have a significant effect on how well your Coumadin (warfarin) works?
- a. Changes in your mood
  - b. Changes in sleep habits
  - c. How much water your drink

d. Using over the counter medications

24. While taking Coumadin (warfarin), which of the following should lead you to the emergency room?

a. Loss of appetite

b. Brown loose stools

c. Urine becomes red in color

d. A quarter size bruise on your arm

25. Which of the following foods could affect how well your Coumadin (warfarin) works?

a. Celery

b. Carrots

c. Cole slaw

d. Green beans

26. You have generic and brand Coumadin (warfarin) tablets at home that are both the same dose. You should—

a. take both because they work differently

b. take only brand or generic, but not both

c. not take either until you call the Coumadin Clinic

d. alternate days by taking brand on one day and generic on the next day

27. Once your Coumadin (warfarin) is stopped, how long does it take to get the medication to get out of your system?

a. 5 hours

b. 5 days

c. 5 weeks

d. 5 months

28. After starting Coumadin (warfarin), how long (in months/years) would you expect to be taking Coumadin (warfarin)?

a. 1 year

b. 1 month

c. It depends on each person's needs

d. If you start Coumadin (warfarin), you will have to be on the medication for the rest of your life

29. Which of the following activities are more risky while taking Coumadin (warfarin)?

a. Playing football, because you can hit your head

b. Taking a bath, because soap interacts with Coumadin (warfarin)

c. Playing cards because using your hands a lot will cause a blood clot

d. Walking a lot, because exercise is not good for you while taking Coumadin (warfarin)