Acil Servise Kanama Nedeniyle Başvuran Varfarin Kullanan Hastaların Geriye Dönük İncelenmesi

Retrospective evaluation of patients used warfarin admitted to emergency department

Türkiye Acil Tıp Dergisi - *Turk J Emerg Med* 2006;6(2):56-59

Cemil NARĞİS,[1] Ahmet BAYDIN,[2] A. Deniz KARATAŞ,[2] Hakan GÜVEN,[2] Zahide DOĞANAY,[2] Türker YARDAN[3]

[1]Adıyaman Devlet Hastanesi Acil Servisi, Adıyaman

[2]Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Samsun

[3]Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi, Ankara

ÖZET

Giriş: Acil servise kanama nedeniyle başvuran varfarin kullanan hastaların sosyodemografik özelliklerini incelemek.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2002 ile Aralık 2005 tarihleri arasında kanama yakınması ile acil servise başvuran ve varfarin kullandığı saptanan olguların dosyası geriye dönük olarak incelendi. Hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, varfarin'i kullanma nedeni, varfarin ile birlikte kullandığı diğer ilaçlar, varfarin'in dozu ve kullanma süresi, *International Normalized Ratio* düzeyi (INR), INR ölçüm sıklığı, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve uygulanan tedaviyi içeren standart çalışma formu dolduruldu.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uyan toplam 78 olgu (48 kadın [%61.5]; 30 erkek [%38.5]; ort. yaş 59±12.4; dağılım 28-79) çalışmaya alındı. Olguların %41'nin okuma yazma bilmediği, %512'sinin ilkokul mezunu olduğu belirlendi. Olguların %56.4'ü (n=44) bir yıldan daha uzun süredir varfarin kullanmaktaydı; %32.1'i gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle acil servise başvurmuşlardı; %551'i varfarine ek olarak nonsteroidal antienflamatuvar ilaç kullanmakta idi; %26.9'unun her ay düzenli olarak INR kontrolü yaptırdıkları saptanmıştır.

Sonuç: Varfarin tedavisi uygulanan hastaların eğitilmesi, düzenli INR kontrolü yapılması, ek ilaç uygulamalarının azaltılması majör kanama sıklığını azaltabilir.

Anahtar sözcükler: Antikoagülan/yönetim, dozaj; antikoagülan/ters etki; venöz tromboz/ilaç tedavisi; varfarin/yönetim; dozaj/ters etki.

SUMMARY

Objectives: *To evaluate the socio-demographics characters of patients taking Warfarin who present to the emergency department with a complaint of bleeding.*

Materials and Methods: *From January 2002 to December 2005, records of patients who were on warfarin and who presented to the ED with a complaint of bleeding were retrospectively reviewed. A standard study form was used to extract data including age, sex, the level of education, the reason for Warfarin treatment, and other concommitent drugs, Warfarin dose and duration of use, International Normalized Ratio level (INR), frequency of INR measurement, CBC, liver function tests.*

Results: *A total of 78 patients [48 women (61.5%) and 30 men (38.5%)] were enrolled in this study. Patients were 28 to 79 (mean 59±12.4) years old. 41% of patients were illeterate, 51.2% of patients had education at the 5th grade level. 32.1% of all patients were admitted to the emergency department with gastrointestinal bleeding and 55.1% of patients used a non-steroidal anti-inflammatory drug in addition to Warfarin., Only 26.9% of patients had their INR measured every month.*

Conclusion: *Better education of patients on Warfarin, regular international normalized ratio control and reduction of additional drug application may reduce the major bleeding frequency in the next survival of these patients.*

Key words: *Anticoagulants/administration, dosage; anticoagulants/adverse effects; venous thrombosis/drug therapy; warfarin/administration; dosage/adverse effects.*

İletişim *(Correspondence)*

Dr. Ahmet BAYDIN

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Kurupelit, Samsun, Turkey

Tel: +90 - 362 - 312 19 19 / 2096

e-posta (e-mail): abaydin@omu.edu.tr

Giriş

Varfarin tromboembolizm riskinin bulunduğu veya tromboembolik olayların meydana geldiği klinik durumlarda tedavi ve profilaksi amacıyla kullanılan antikoagülan bir ajandır.[1] Başka ilaçlarla etkileşime girmesi, devamlı *International Normalized Ratio* düzeyi (INR) kontrolü ile doz ayarlanması gerektirmesi ve majör kanamalara neden olabilmesi varfarinin kullanımını zorlaştırmaktadır.[2]

Varfarin kullanan hastalarda INR değerinin 2'den küçük olmasının tromboemboli riskini artırdığı, 5'den büyük olmasının ise majör kanama riskini artırdığı bildirilmiştir.[3-5]

Yapılan birçok çalışmada hasta profili, antikoagülan endikasyonu ve kanama odakları açısından farklılıkların olduğu, varfarine bağlı kanama riskinin %1-5 arasında olduğu ve ölümcül kanama riskinin ise %0.1-1.1 arasında değiştiği rapor edilmiştir.[6-10]

Bu çalışmada varfarin kullanan ve spontan kanama yakınması ile acil servise başvuran hastaların sosyodemografik özelliklerinin incelenmesi, elde edilen sonuçlar doğrultusunda varfarin kullanımı konusunda önerilerde bulunabilmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı tipteki bu çalışma, Ocak 2002 ile Aralık 2005 tarihleri arasında hastanemiz acil servisine kanama yakınmasıyla başvuran ve varfarin kullanan 94 hastada geriye dönük olarak yapıldı. Travma sonrası kanama nedeniyle acil servise başvuran, dosyasına ulaşılamayan veya dosya bilgisi yetersiz olan 16 hasta çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların sosyodemografik özellikleri yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi (okuma yazma bilmeyen, ilkokul mezunu, yüksekokul mezunu), varfarini kullanma nedeni, birlikte kullandığı diğer ilaçlar, aldığı varfarin dozu ve kullanma süresi, INR düzeyi, INR ölçüm sıklığı, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri (Aspartat aminotransferaz [AST], Alanin aminotransferaz [ALT]), uygulanan tedavi (K_1 vitamini ve/veya taze donmuş plazma [TDP]) temel çalışma formuna dolduruldu.

Sonuçlar

Olguların 48'i (%61.5) kadın, 30'u (%38.5) erkek olup, çalışma grubunun yaş ortalaması 59±12.4 idi. Olguların 32'sinin (%41) okuma yazma bilmediği, 40'ının (%51.2) ilkokul mezunu olduğu, 6'sının (%7.7) yüksek okul mezunu olduğu saptandı. Varfarin kullanımının en sık nedeninin kalp kapak hastalığı olduğu (n=40, %51.3) ve hastaların %57.5'nin (n=45) günde 5 mg varfarin kullandığı belirlendi (Tablo 1, 2).

Tablo 1. *Varfarin başlanma endikasyonları.*

	Sayı	Yüzde
Dilate KMP,[φ] SEK[δ]	3	10.3
AF[π]	22	28.2
Kalp kapak hastalığı	40	51.3
SVH[χ] profilaksisi	2	2.6
Periferik damar hastalığı	3	3.8
Pulmoner emboli	8	10.3

[φ]KMP: Kardiyomiyopati; [δ]SEK: Spontan ekokontras; [π]AF: Atriyal fibrilasyon;
[χ]SVH: Serebrovasküler hastalık.

Tablo 2. *Olguların kullandığı varfarin dozlarına göre dağılımları.*

	Sayı	Yüzde
5 mg/hafta	1	1.3
5 mg/2 gün	4	5.1
2.5 mg/gün	14	17.9
5 mg/gün	45	57.7
10 mg/gün	10	12.8
Düzensiz kullanan	4	5.1

Tablo 3. *Acil servise başvuran olgularda varfarin kullanma süreleri.*

	Sayı	Yüzde
15 gün	6	7.7
30 gün	10	12.8
1–6 ay	8	10.3
6–12 ay	6	7.7
12 aydan daha uzun	44	56.4

Çalışma grubunun %56.4'ü (n=44) bir yıldan daha uzun süredir varfarin kullanmaktaydı. Altı olgu (%8.1) varfarin kullanmaya başladıktan sonraki 15 gün içinde, 10 olgu (%13.5) 15-30 gün içinde kanama yakınmasıyla acil servise başvurmuştu (Tablo 3).

Acil servis başvuru nedeninin en sık gastrointestinal sistem (GİS) kanaması (n=25, %32.1), ikinci sıklıkta da hematüri olduğu (n=12, %15.4) saptanmıştır (Tablo 4).

Hastaların %34.6'sının (n=27) ek ilaç olarak digoksin, %55.1'nin (n=43) nonsteroidal antienflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullandığı belirlendi.

Laboratuvar incelemesinde, 27 olgunun (%34.6) protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ve INR düzeyinin koagülometre cihazı ile değerlendirilemeyecek kadar yüksek olduğu saptandı. INR düzeyi ölçülebilenlerde en yüksek seviye 11.35, en düşük seviye 1.67 idi. Tam kan sayımında, beş olgunun trombosit sayısı normalden (referans ara-

Tablo 4. *Olguların acil servise başvuru nedenleri.*

	Sayı	Yüzde
GİS kanaması	25	32.1
Hematüri	12	15.4
Cilt ekimozu	11	14.1
Epistaksis	6	7.7
İntraserebral hematom	5	6.4
Dişeti kanaması	4	5.1
Yumuşak doku hematomu	4	5.1
Hemoptizi	3	3.8
Yaygın vücut kanaması	3	3.8
Vajinal kanama	2	2.6
Akciğer içine kanama	2	2.6
Karın içi kanama	1	1.3

GİS: Gastrointestinal sistem.

Tablo 5. *Olguların INR* kontrol süreleri.*

	Sayı	Yüzde
15 günde bir	8	10.3
Ayda bir	21	26.9
2 ayda bir	4	5.1
3–4 ayda bir	2	2.6
5–6 ayda bir	9	11.5
Yılda bir	5	6.4
Düzensiz ölçtürenler	9	11.6
Hiç ölçtürmeyenler	20	25.6

*INR: International Normalized Ratio.

lığı 130-400 bin/uL) düşüktü (en düşük 25 bin/uL). Trombosit sayısı düşük bulunan beş olgunun tamamının aynı zamanda hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) seviyesi de (en düşük Hb: 3.2 g/dL ortalama Hb: 9.5 g/dL, en düşük Hct: %9.9 ortalama Hct: %28.5 [referans aralığı Hb: 14-18 g/dL, Hct: %42-52]) düşüktü. Karaciğer fonksiyon testlerine baktığımızda, üç olgunun AST (589 U/L, 284 U/L, 87.3 U/L) ve ALT (121 U/L, 130 U/L, 56 U/L) düzeylerinin normal sınırdan (referans aralığı AST: 8-46 U/L, ALT: 7-46 U/L) daha yüksek olduğu bulundu. Olguların %25.6'sının (n=20) hiç INR kontrolü yaptırmadığı, %26.9'nun (n=21) ise her ay düzenli olarak INR kontrolü yaptırdığı saptandı (Tablo 5).

Acil serviste 66 olguya (%84.6) TDP ve K_1 vitamini uygulanırken, 1 olguya (%1.3) tek başına TDP uygulanmıştır.

Tartışma

Yapılan farklı çalışmalarda varfarin kullanımının ileri yaşta major kanama için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.[11-15] Fanikos ve ark.[16] varfarin kullanımına bağlı kanama gelişen hastaların yaş ortalamasını 59.7 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki yaş ortalaması Fanikos ve ark.nın bildirdiği ile benzerdi. İleri yaşta kanama riskindeki artışın nedeni olarak, yaşlıların daha sık ve daha iyi bakıma ihtiyaç duymalarından kaynaklandığı düşünülebilir.

Varfarinin birçok farklı endikasyonda kullanımı söz konusudur. Fanikos ve ark.[16] çalışmalarında varfarin kullanma endikasyonlarını sıklık sırasına göre atriyal fibrilasyon (%30), venöz tromboembolik hastalık (%28) ve kalp kapak hastalığı (%15) olarak bildirmişlerdir. Biz çalışmamızda kalp kapak hastalığı nedeniyle varfarinin daha sık kullanıldığını saptadık. Varfarinin sık kullanılmasının nedeni, romatizmal kapak hastalığının ülkemizde azımsanmayacak kadar ciddi düzeyde yaygınlığı olabilir.

Varfarine bağlı kanamalar farklı şekilde prezente olmaktadır. Bazı çalışmalarda GİS kanaması daha sık görülürken[17] bazılarında ise intraserebral kanamanın[16] daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Biz çalışmamızda GİS kanamasının (%32.1) daha sık görüldüğünü saptadık. GİS kanamasının daha sık görülmesinin GİS irritasyonuna neden olan ilaçların yüksek oranda kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Birçok ilaç, yiyecek varfarinin bağırsaktan emilimini, albümine bağlanmasını, karaciğerde metabolizmasını etkileyerek etkili olmaktadır.[18] Ancak çalışmamızdaki olguların hiçbiri varfarin metabolizması üzerine etkili olan ilaçları kullanmamaktaydı. Olgularımızın büyük bir kısmı digoksin, NSAİİ ve aspirin kullanmaktaydı. Digoksin trombositopeniye neden olarak kanamayı arttırabilmektedir.[18] Çalışma grubumuzda digoksin kullanımı yüksek oranlarda olmasına rağmen sadece 1 olgumuzda trombositopeni vardı.

Varfarin terapotik indeksi oldukça dar bir ajandır. Birçok endikasyon için hedef INR değeri 2-3 arasındadır.[1,17] Ancak kalp kapak hastalığı olanlarda hedef INR değerinin 2.5-3.5 arasında olması önerilmektedir.[18] Fanikos ve ark.[16] çalışmalarında kanama komplikasyonu gelişen hastaların kullandığı varfarin dozunun ortalama 5.15 mg olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma grubumuzun büyük bir kısmı tedavi dozunda günde 5 mg varfarin kullanmaktaydı. Yüksek doz varfarin kullanan olgu sayısı az olmasına rağmen INR düzeylerinin bu olgularda yüksek olması, ilaca karşı kişinin verdiği yanıttaki değişkenliği gösterebilir.

Varfarin kullanan hastalarda, INR düzeyindeki artış ile kanama riski arasında doğrudan bir ilişki bulunduğu ve INR değeri 5'in üzerine çıktığında bu riskin daha da arttığı bildirilmiştir.[1,18,19] Hylek ve ark.[7] yaptıkları çalışmada INR aralığı istenilen düzeyde olan 268 hastanın hiç birisinde majör he-

morajik olay gelişmediğini bildirmişlerdir. Çalışma grubundakilerin %19.2'sinde INR değeri istenilen düzeyde olmasına rağmen kanamanın görülmesi, kanamanın tek başına varfarine bağlı olmadığını ve ek faktörlerin de kanamadan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle ilk 1 ay içinde meydana gelen kanamanın INR düzeyinden ziyade hastanın kişisel özelliklerine bağlı olduğu bildirilmiştir.[1]

International Normalized Ratio düzeyinin istenilen düzeyde tutulabilmesi için düzenli olarak testin yapılması ve hastaların bu yönde eğitilmesi gerekir. Birkaç farklı çalışmada sıkı bir şekilde INR takibinin kanama riskini azalttığı bildirilmiştir.[4,20] INR düzeyinin yüksekliği kanamanın erken prediktif faktörü olarak da düşünülebilir. Olgularımızın üçte birinin hiç kontrole gelmemesi hastaların yeterince bilgilendirilmemesine, eğitim düzeylerinin düşük olmasına bağlanabilir.

Kanaması olan hastalarda varfarin doz aşımı tedavisi gereklidir. Sadece varfarin tedavisinin durdurulması, TDP verilmesi ve K_1 vitamini yapılması günümüzde önerilen tedavi şeklidir.[21,22] Kliniğimizde de tedavi amaçlı olarak en sık K_1 vitamini ve TDP uygulanmıştır. Bu tedavi rejimi, özellikle kalp kapak hastalığı olanlarda tromboemboli riski yaratmaktadır. Bu yüzden kalp kapak hastalığı bulunanlarda TDP ve K_1 vitamini verilirken INR kontrolünün daha sıkı bir şekilde yapılması ve hastanın daha yakın takibi gerekmektedir. Birçok farklı çalışmada varfarin tedavisinde kanama komplikasyonu açısından en büyük riskin erken dönemde, özellikle tedavinin başlanmasından sonraki ilk 90 gün içinde olduğu bildirilmiştir.[11-16]

Çalışmamızdaki olguların %20.5'inde kanama ilk 30 gün içinde ortaya çıkarken, %56.4'ü varfarini 1 yıldan daha uzun süredir kullanmaktaydı. Çalışmamızı sınırlayan en önemli faktör, INR düzeyi yüksek asemptomatik hastaların çalışmaya dahil edilemeyişidir. Bunun nedeni, kanaması olmayan INR düzeyi yüksek hastaların polikliniklere başvurmaları ve bunların kanama komplikasyonlu hastalarla karşılaştırılamamasıdır.

Sonuç

Varfarin tedavisi uygulanan hastaların eğitilmesi, sık INR kontrolü yapılması ve birlikte ek ilaç uygulanması söz konusu olduğunda, kanama komplikasyonunu artırabilecek ilaçlardan kaçınılması majör kanama sıklığını azaltabilir.

Kaynaklar

1. Garcia DA, Regan S, Crowther M, Hylek EM. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:804-8.
2. Buckingham TA, Hatala R. Anticoagulants for atrial fibrillation: why is the treatment rate so low? *Clin Cardiol* 2002;25:447-54.
3. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540-6.
4. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
5. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
6. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Jurgelski AE. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med* 2002;113:42-51.
7. Hylek EM, Chang YC, Skates SJ, Hughes RA, Singer DE. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med* 2000;160:1612-7.
8. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.
9. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-28.
10. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
11. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. *Arch Intern Med* 1999;159:1322-8.
12. Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988;1(8597):1242-5.
13. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-81.
14. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144-52.
15. Landefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am J Med* 1989;87:153-9.
16. Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, Kucher N, Goldhaber SZ. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *Am J Cardiol* 2005;96:595-8.
17. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119(1 Suppl):22S-38S.
18. Weber JE, Jaggi MF, Pollack CV. Anticoagulants, antiplatelet agents and fibrinolytics. In: Tintinalli J, Kelen GD, Stabczynski JS, editors. Emergency medicine: a comprehensive study guide. 6th ed. NewYork: McGraw-Hill; 2004. p. 1354-63.
19. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348(9025):423-8.
20. Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993;118:511-20.
21. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):204S-233S.
22. Libby EN, Garcia DA. A survey of oral vitamin K use by anticoagulation clinics. *Arch Intern Med* 2002;162:1893-6.