

# İç hastalıkları polikliniğine başvuran varfarin kullanan hastalar ve etkin INR'ye ulaşma oranları

## Patients taking warfarin who had visited an internal medicine clinic and success rate in achieving target INR

Selçuk Yaylacı<sup>1</sup>, Altuğ Ösken<sup>2</sup>, Ercan Aydın<sup>3</sup>, Ahmet Bilal Genç<sup>4</sup>, Salih Şahinkuş<sup>5</sup>, Yusuf Can<sup>5</sup>, Mustafa Volkan Demir<sup>6</sup>, İbrahim Kocayiğit<sup>5</sup>, Ceyhun Varım<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Fındıklı Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Rize

<sup>2</sup>Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

<sup>3</sup>Vakıfkebir Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Trabzon

<sup>4</sup>Kandıra Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Kocaeli

<sup>5</sup>Sakarya Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Sakarya

<sup>6</sup>Malatya Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Malatya

<sup>7</sup>Sakarya Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızda iç hastalıkları polikliniğinde takipli varfarin kullanan hastalarda demografik verilerin ve hedef INR düzeyine ulaşma oranına etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** İç hastalıkları polikliniğine oral antikoagülan kullanımı nedeniyle başvuran hastalara hazırlanmış takip formu geriye dönük tarandı. Veriler istatistiki olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya oral antikoagülan kullanan 57 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 71±11 yıl (kadın %59.6) idi. Hedeflenen INR düzeyine ulaşma oranı %52.6 (30 hasta) saptandı. Hastaların %91.2'si ilaç konusunda bilgilendirildiğini, %92.9'unu ilacı düzenli aldığını, %82.4'ü düzenli INR kontrolü yaptırdığını, %54.3'ü hedef INR değerini bildiğini, %71.9'u komplikasyonları bildiğini belirtti. Hedef INR düzeyinde ulaşmış olan hasta grubu ile ulaşamamış grup arasında incelenen parametrelerde istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Oral antikoagülan kullanan hastalarda hedef INR düzeyine ulaşma oranının düşüklüğü çalışmamızda da dikkati çekmektedir. Bu nedenle oral antikoagülan tedavi başlanan hastaların bilgi düzeylerinin artırılması gerektiğini ve yeterli eğitime rağmen hedef INR tutturulamayan hastalarda, anti-koagülan tedavi olarak varfarin yerine yeni nesil oral anti-koagülan ilaçların kullanılabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** varfarin, iç hastalıkları, etkinlik, INR  
**Türkçe kısa makale başlığı:** Varfarin kullanan hastalarda etkin INR'ye ulaşma

### Abstract

**Objective:** In our study, the objective was to investigate the demographic data of patients taking Warfarin who had been followed up in an internal medicine clinic and to analyze the factors affecting the success in achieving the target INR.

**Methods:** The follow-up forms, prepared for the patients taking anticoagulant therapy in internal medicine clinic, were screened retrospectively. The data were analyzed statistically.

**Results:** In the study, 57 patients taking oral anticoagulant therapy were included. The mean age was 71±11 (59.6% was female). The success rate in achieving the target INR levels was found to be 52.6% (30 patients). Of the patients, 91.2% reported that they had been informed about the drugs, 92.9% was taking drugs regularly, 82.4% had regular INR controls, 54.3% knew the target INR range, and 71.9% was informed about the complications. No statistically significant difference was found between the parameters of patient groups who had reached the target INR and who hadn't.

**Conclusion:** In our study, the low success rates in reaching the target INR in patients taking oral anticoagulant agents was also noteworthy. Therefore, we suggest that the knowledge of patients taking an oral anticoagulant therapy should be increased, and we think that the new generation oral anticoagulant drugs can be administered, instead of Warfarin, to the patients who were unable to maintain the INR despite the adequate training.

**Key words:** warfarin, internal medicine, efficiency, INR

**İngilizce kısa makale başlığı:** Warfarin treatment success rate in achieving

### İletişim (Correspondence):

Uzm. Dr. Selçuk Yaylacı/ Fındıklı Guatr Araştırma ve Tedavi Merkezi İç Hastalıkları Bölümü, Rize  
Tel: 5062879796/ E-mail: yaylacis@hotmail.com

## Giriş

Oral antikoagülanlardan biri olan varfarin K vitamini antagonisti olup, tromboembolik olaylarda tedavi ve profilakside endike olup, yaygın olarak kullanılan bir tedavidir. Dar terapötik aralığı nedeniyle kompleks bir tedavi olup trombotik ve kanama komplikasyonları nedeniyle sık takip gerektirmektedir. Varfarinin güvenli ve etkin kullanılabilmesi için uluslararası normalizasyon oranı (INR) kullanılmaktadır (1, 2, 3).

Hedef INR değeri; mekanik protez mitral kapaklı hastalarda 2.5-3.5, mekanik protez aort kapaklı hastalarda 2.0-3.0, atriyal fibrilasyon (AF), pulmoner emboli, derin ven trombozu hastalarında 2.0-3.0 arasında tutulması önerilmektedir (1).

Çalışmalarda varfarin kullanımında eğitimin önemi vurgulanmaktadır. Varfarin tedavisinde bilgi düzeyini ölçen bir çalışmada eğitim öncesi varfarin ile ilgili bilgi düzeyi  $4.7 \pm 2.8$  iken, eğitim sonrası  $8.1 \pm 1.2$  saptanmıştır. Bu sonuçla eğitimin artmasıyla varfarin ilişkili komplikasyonların azalacağı ve buna bağlı olarak maliyetin azalacağı vurgulanmıştır (4).

Etkin INR düzeyi ve etiyoloji ilişkisinin incelendiği bir çalışmada hastaların %47.6'sında etkin INR düzeyi saptanmıştır. En düşük etkin INR düzeyi oranı mitral kapak replasmanlı hastalarda iken, en yüksek etkin INR düzeyi oranına sahip hasta grubunun ise aort kapak replasmanlı olan hastalar olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda da etkin INR düzeyi oranının düşük saptandığı vurgulanmıştır (5).

Çalışmamızda iç hastalıkları polikliniğinde takipli varfarin kullanan hastalarda demografik verilerin ve hedef INR düzeyine ulaşma oranına etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

## Gereç ve yöntem

Findıklı Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğinde varfarin kullanımını nedeniyle başvuran hastalara takip amaçlı standart dosya tasarlandı. Dosyada demografik veriler, kullanım endikasyonları, süresi, ilaçla ilgili bilgi düzeyleri ile ilgili sorular oluşturuldu.

Polikliniğimizde 01.06.2013-01.11.2014 tarihleri arasında en az 6 aydır varfarin tedavisi kullanan ve dosyası oluşturulmuş 57 hasta mevcuttu.

Hastaların hedef INR düzeyinde olup olmadığı varfarin kullanım endikasyonlarına göre bcguidelines kullanılarak belirlendi.

Varfarin kullanım sebeplerine göre hedef INR düzeyine ulaşma oranları hesaplandı. Hedef INR düzeyinde olan ve olmayan hastalarda yaş, cinsiyet, ortalama kullanım süresi, öğrenim durumu, ilaç konusunda bilgilendirilme, düzenli kullanım, hedef INR düzeyini bilme, komplikasyonları bilme ve komplikasyon geçirme açısından karşılaştırıldı. Hastaların verilerinin istatistiksel analizi SPSS 18.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı veya yüzde, devamlı değişkenler ise ortalama± standart sapma şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında öncelikle parametrelerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi kullanıldı. P değerinin 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya iç hastalıkları polikliniğinde takipli varfarin kullanan 57 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması  $71 \pm 11$  (34 kadın %59.6, 23 erkek %40.4, minimum 45, maksimum 94 yıl) idi. Hedeflenen INR düzeyine ulaşma oranı %52.6 (30 hasta) saptandı [hedef INR değerinin altında 18 (%31.5), hedef INR değerinin üzerinde 9 (%15.7) hasta]. Hastaların %91.2' si ilaç konusunda bilgilendirildiğini, %92.9' unu ilacı düzenli aldığını, %82.4' ü düzenli INR kontrolü yaptırdığını, %54.3' ü hedef INR değerini bildiğini, %71.9' u komplikasyonları bildiğini belirtti. Varfarin kullanım sebeplerine göre hedef INR'ye ulaşma oranları Tablo 1'de verildi. Hedef INR düzeyinde ulaşmış olan hasta grubu ile ulaşmamış grup arasında incelenen parametrelerde istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bulgular Tablo 2'de özetlendi.

## Tartışma

Atrial fibrilasyonun sık görülen ritim bozukluğu olması ve kapak operasyonlarının sıklığının artması nedeniyle antikoagülan tedavilere her geçen gün ihtiyaç artmaktadır. Tromboembolik olayların tedavisi ve

önlenmesinde varfarin en çok kullanılan antikoagülan ajandır (6). Dar terapötik indeks nedeniyle doz dikkatli ayarlanmalıdır. Tromboembolik ve hemorajik komplikasyonlar nedeniyle düzenli takipler yapılmalıdır. Varfarin tedavisine bağlı komplikasyonların incelendiği çalışmada %6.6, varfarin doz aşımına bağlı oluşan kanamaların incelendiği çalışmada %5.5 oranında mortalite saptanması konunun önemini göstermektedir (7, 8).

**Tablo 1. Varfarin tedavisi endikasyonlarına göre hedef INR'ye ulaşma oranları**

Endikasyon (n)	Hedef INR'ye ulaşan n (%)
Atrial fibrilasyon (37)	20 (54)
Opere kapak (8)	4 (50)
Derin ven trombozu (7)	2 (28.5)
Pulmoner emboli (4)	4 (100)
Bilinmeyen (1)	0 (0)
Toplam (57)	30 (52.6)

**Tablo 2. Hedef INR düzeyine ulaşmaya göre incelenen parametrelerin analizi**

PARAMETRE	Sayı(%)- Ort±SD	Hedef INR değerinde olan hastalar (n: 30) Sayı(%)- Ort±SD	Hedef INR değerinde olmayan hastalar (n:27) Sayı(%)- Ort±SD	P değeri
Yaş (yıl)	71±11	72±11	70±10	0.415
Kadın/Erkek	34/23 (59.6/40.4)	16 / 14	18 / 9	0.306
65 yaş üstü/altı	42/15 (73.7/26.3)	22 / 8	20 / 7	0.949
Ortalama kullanım süresi (ay)	42	40	44	0.652
Okuma yazma var/yok	35/22 (61.4/38.6)	19 / 11	16 / 11	0.752
İlaç konusunda bilgilendirilmiş	52(91.2)	29	23	0.126
İlacını düzenli alıyor	53(92.9)	29	24	0.251
Düzenli INR kontrolü yapıyor	47(82.4)	25	22	0.854
Hedef INR değerini biliyor	31(54.3)	18	13	0.370
Komplikasyonları biliyor	41(71.9)	19	22	0.128
Major kanama geçirmiş	5(8.7)	1	4	0.126
Minör kanama geçirmiş	10(17.5)	4	6	0.378

Çin'de yapılan bir çalışmada varfarin kullanan hastalarda %50 etkin INR düzeyi oranı saptanmıştır (9). Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %47.6'sında etkin INR düzeyi saptanmış. En düşük etkin INR düzeyi oranı mitral kapak replasmanlı hastalarda iken, en yüksek etkin INR düzeyi oranına sahip hasta grubu ise aort kapak replasmanlı olan hastalar olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda da etkin INR düzeyi oranının düşük saptandığı vurgulanmıştır (5). Çalışmamızda etkin INR düzeyine ulaşma oranı literatürle

benzer şekilde %52.6 saptandı. Pulmoner embolide %100, AF'de %54, opere kapak hastalığında %50 ve derin ven trombozunda %28.5 etkin INR düzeyine ulaşıldı. Hasta sayısındaki düşüklük bu oranların gerçek değerini yansıtmadığını düşündürmektedir. AF' de varfarin kullanımının, tüm toplumda ve hastalarda en sık nedeni inmeden korunmadır. Son dönemdeki güncel çalışmaların da etkisiyle Avrupa ve Amerika kılavuzlarında özellikle non-valvuler atriyal fibrilasyonda inmenin önlenmesi konusunda varfarin yerine alternatif olabilecek yeni oral antikoagülanlar Amerikan İlaç Enstitüsü (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bunlar direkt trombin inhibitörü Dabigatran ve faktör Xa inhibitörleri olan Rivaroksaban ve Apiksaban'dır. İlk görüşte bu tedavilerin INR takibi gerekmediği için varfarine göre avantajlı oldukları düşünülebilir fakat olası kanama komplikasyonları durumunda hali hazırda FDA tarafından onaylanmış antidotlarının bulunmaması ve non-valvuler AF'de inmeden koruma dışında endikasyonlarının olmaması en önemli dezavantajlarıdır. İlaç firmalarının sponsor olduğu çalışmalarda mevcut yeni oral antikoagülan tedavilerin maliyet etkinliği değerlendirilmiş, hastane yatışlarını ve major kanama komplikasyonlarını azaltarak toplam maliyeti azaltabilecekleri ifade edilmiştir. Fakat bu ilaçlar oldukça pahalı ilaçlardır ve çalışmalarda hedef INR düzeyinde kalma süresi ve durumu net olarak vurgulanmamıştır (10).

Çalışmamızda etkin INR düzeyine ulaşma oranımız %52.6 saptanmasına ve literatür ile uyumlu bulunmasına rağmen, yeterli eğitim ve farkındalık sonrası bu oranlar çok daha yüksek seviyelere çıkartılabilecektir. Mevcut durumda, özellikle non-valvuler AF hastalarında ülke ekonomisine ciddi anlamda külfet getirebilecek yeni oral antikoagülanları kullanmak yerine, varfarin konusunda hastalarımızı daha iyi eğiterek, etkin INR düzeyine ulaşma ve kalma oranımızı yükseltme ve major kanama-inme komplikasyonlarını azaltma yaklaşımı ülke ekonomimiz açısından daha akılcı gözükmektedir.

Çalışmalarda varfarin kullanımında eğitimin önemli olduğu belirtilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada eğitim öncesi varfarin ile

ilgili bilgi düzeyi  $4.7 \pm 2.8$  iken, eğitim sonrası  $8.1 \pm 1.2$  saptanmıştır. Bu sonuçla eğitimin artmasıyla varfarin ilişkili komplikasyonların azalacağı ve buna bağlı olarak maliyetin azalacağı vurgulanmıştır (4). Çalışmamızda hedef INR düzeyini bilmeyen %45.7 hasta, okuma yazması olmayan %38.6 hasta, komplikasyonları bilmeyen %28.1 hasta, düzenli INR kontrolü yaptırmayan %17.6 hasta, minör kanama geçiren %17.5 hasta, ilaç konusunda bilgilendirmediğini belirten %8.8 hasta, major kanama geçiren %8.7 hasta, ilacını düzenli almayan %7.1 hasta, ilacın kullanım sebebini bilmeyen %1.7 hasta saptanması nedeniyle varfarin kullanan hastalarda eğitimin önemi ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda etkin INR düzeyindeki düşüklük bu faktörlerle ilişkili olabilir. Etkin INR düzeyine ulaşan hasta grubuyla, etkin INR düzeyine ulaşamamış olan hasta grubu arasında incelenen parametrelerde istatistiksel anlamlı farklılık saptamadık. Bu durumun, hasta sayısının düşük olmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

#### **Çalışmanın kısıtlılıkları**

Çalışmamızın vaka sayısının düşük olması ve gözlemsel olması yanında kullanılan ek ilaçlar ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilememesi kısıtlılıklar olarak değerlendirildi.

Varfarin sıklıkla kullanılan oral antikoagülan ajanlardan olması ve dar terapötik aralığa sahip olması nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Hastalara başlanacağı durumlarda gerekli ilaç bilgisi mutlaka verilmeli ve takiplerde eğitim tekrarlanmalıdır. Varfarin kullanan hastalarda hedef INR düzeyine ulaşma oranının düşüklüğü çalışmamızda da dikkati çekmektedir. Bu nedenle varfarin tedavisi başlanan hastaların bilgi düzeylerinin artırılması gerektiğini düşünüyoruz. Takiplerinde hedef INR değerinde olmayan ve yeterli eğitime rağmen hedef INR tutturulamayan hastalarda, anti-koagülan tedavi olarak varfarin yerine yeni nesil oral anti-koagülan ilaçların kullanılabileceğini düşünüyoruz.

#### **Kaynaklar**

1. [http://www.bcguidelines.ca/pdf/warfarin\\_management\\_summary.pdf](http://www.bcguidelines.ca/pdf/warfarin_management_summary.pdf) (erişim tarihi: 11.11.2014)
2. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. Br J Haematol 2011; 154:311-24.
3. Altunbaş G, Ercan S, Davutoğlu V, ve ark. Varfarin Tedavisine Genel Bakış ve Sorulara Cevaplar. JAEM 2013; 12:38-42.
4. Özcan T, Altıok M, Babalık F. Warfarin kullanan hastalara ilaca ilişkin verilen grup eğitiminin bilgi düzeylerine etkisi. Anadolu Kardiyol Derg 2013; 13:286-94.
5. Alışır MF, Keçebaş M, Beşli F, ve ark. Varfarin Kullanan Hastalarda Etkin INR Düzeyi Oranları ve Etiyoloji ile Olan İlişkisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013; 33:868-73.
6. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:204-33.
7. Eroğlu M, Çınar O, Çevik E, ve ark. Varfarin Tedavisine Bağlı Komplikasyonlar Nedeniyle Acil Servisten Yoğun Bakıma Yatırılan Olguların Analizi. Türkiye Acil Tıp Dergisi 2011; 11:9-12.
8. Acar A, Hasbahçeci M, Başak F, ve ark. Warfarin doz aşımına bağlı oluşan kanamalar. Dicle Tıp Dergisi 2012; 39: 223-26.
9. You JH, Chan FW, Wong RS, et al. Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate-intensity anticoagulation? Br J Clin Pharmacol 2005; 59:582-7.
10. Amin A, Stokes M, Makenbaeva D, et al. Estimated medical cost reductions associated with use of novel oral anticoagulants vs warfarin in a real-world non-valvular atrial fibrillation patient population. J Med Econ 2014; 17:771-81.