

# Evde Bakım Hastasının İzlemi: Varfarin Kullanımı

FOLLOW-UP OF A HOME CARE PATIENT: WARFARIN USAGE

Muhteber ÇOLAK<sup>1</sup>, Özden GÖKDEMİR<sup>1</sup>, Ülkü BULUT<sup>2</sup>, Mehtap KARTAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, İzmir

<sup>2</sup> Balçova Toplum Sağlığı Merkezi, İzmir

### ÖZ

Varfarin sık kullanılan ancak kullanım dozu pek çok ilaç ve yiyeceklerden etkilenen bir ilaçtır. Kanamaya neden olabileceğinden izlemi önemlidir. Hastalar Protrombin Zamanı standart değeri olan INR (International Normalized Ratio) ile izlenmekte ve farklı tanılarda hedef değerler 2-3,5 arasında değişmektedir.

76 yaşındaki kadın hasta kolesistektomi operasyonu sonrası serebrovasküler olay geçirmiştir. Hastanın sekel olarak sağ ayağında kuvvet kaybı mevcuttur. Hastaya bakan 77 yaşındaki eşi ve profesyonel bakıcısı evde sağlık hizmetleri (ESH) birimine başvurmuştur.

Vital bulguları normal olan hastanın vücudunda ekimozlar görüldü. Ayrıca gluteal bölgesinde bası yaraları, sağ ayakta kuvvet kaybı belirlendi. Hasta 5-6 aydır bu durumda ve morlukları bakım sırasındaki çarpmalara bağlanmış. Kanama riski nedeniyle acil servise sevk edildi. İlk değerlendirmesinde INR: 6,6 olup yaygın ekimoz dışında kanama tespit edilmedi. Varfarin üç gün kesildi ve tedavi rejimi yeniden düzenlendi. Oniki gün sonra bakılan kontrol INR: 2,96 idi.

Aile hekimlerinin evde bakım hastalarının izlemlerinde bakım verenlerin hastaların ilaçları, ilaç-ilaç etkileşimleri, özellikle ilaç-gıda etkileşimi konularında düzenli bilgilendirmesi önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** evde bakım, varfarin, INR

### ABSTRACT

Warfarin is a commonly used drug; however its dosage is affected by plenty of food and drugs. As it can cause bleeding, its follow-up is important. Patients are monitored by International Normalized Ratio (INR), standard value of the prothrombin time, and the target values vary between 2-3.5 for various diagnosis.

A 76-year-old female patient had a cerebrovascular accident after a cholecystectomy operation. As a sequel she had loss of strength in her right foot. Her caregivers, 77-year-old husband and a professional caregiver, applied to home care services (HCSs).

Ecchymosis was seen in her body in her physical examination while vital signs were normal. Additionally decubitus ulcers on her gluteal region, loss of strength at her right foot was determined. She had been in this condition for 5-6 months and the ecchymosis was attributed to impacts during caring. She was referred to emergency department because of bleeding risk. In her first evaluation INR: 6.6, however no bleeding was not detected except for widespread ecchymosis. Warfarin was stopped for 3 days and the treatment regimen was planned again. After 12 days, control INR: 2.96. Family physicians' informing caregivers during follow-up

### Özden GÖKDEMİR

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği AD

İZMİR

of home-care patients, about patients' drugs, drug-drug interactions, especially drug-food interactions regularly is important.

**Keywords:** home care, warfarin, INR

Varfarin sodyum yaygın kullanılan pıhtılaşmayı önleyen, venöz ve arteriyel tromboemboli riskini yüksek etkinlikte azaltan kumarol türevi bir oral antikoagülandır (1-3). En eski antiagregan ilaç kuşağından olup ekonomik olması nedeniyle sık kullanılır. Tedavi edici doz aralığının darlığı, metabolizmasının genetik değişkenler, ilaç etkileşimleri ve diyetten etkilenmesi nedeniyle özenli kullanılması gerekir. İlacın sık görülen yan etkileri kanama ve önlem için uygulandıkları tromboembolik olayların artışıdır. Bu nedenle izlemi önem taşımaktadır (4).

Varfarin proteine, öncelikle de albümine bağlanır ki etkinliği de albümini bağlayan başka bir madde tarafından arttırılabilir. Ayrıca kendisini birincil olarak metabolize eden CYP2C9 mikrozomal enzimlerinin birçok ilaçla uyarılması ve genetik çeşitliliğinin bulunması da in vivo etkisinde değişkenliğe neden olan bir diğer etmendirdir. Varfarinin antikoagülan etkisi K vitamini bağımlı Faktör II (protrombin), VII ve X'un gama karboksilasyonunun engellenmesine bağlıdır. Faktör II, IX ve X denge düzeyleri tedavi edici INR (International Normalized Ratio- Uluslararası Düzeltme Oranı) düzeylerinde %10-35 oranındadır ve uygulamadan bir hafta sonra bu düzeye ulaşılır. Bu nedenle özellikle ilk 4-5 gün akut trombotik hastalığı olan (örneğin venöz tromboembolizm ya da heparin bağımlı trombositopeni) olgularda parenteral antikoagülanlarla kullanılır (5,6).

Hastalar ekstrensek pıhtılaşma sisteminin fonksiyonlarını gösteren Protrombin Zamanı (PT) standart değeri olan INR ile izlenmektedir. INR normal insanlarda 1 civarında olup derin ven trombozu/pulmoner emboli hastalarında ve beyin-kalp damar tıkanıklığı olanlarda genellikle hedeflenen INR değeri 2-3 arasında; atrial fibrilasyon gibi kalp ritm bozukluğu olanlarda veya kalp kapak hastalığı olanlarda hedeflenen INR değeri 2,5-3,5 arasındadır (1).

## OLGU

Olgumuz kolesistektomi sonrası serebrovasküler hastalık geçirmiş, yatağa bağımlı 75 yaşında kadın

hastadır. Evde sağlık hizmetlerine hastanın eşi, genel sağlık değerlendirilmesinin yapılması ve gereksinim duyulan raporlarının çıkarılması için başvurmuştur.

Hasta evinde ziyaret edildiğinde hastanın emekli olduğu, eşiyle yaşadığı, son altı aydır felç sonrası yatağa bağımlı olduğu ve bakıcı desteğine gereksinim duyulduğu öğrenildi. Hastanın bakımınının 80 yaşındaki eşi ve bakıcısı tarafından sürdürülmekte, yaşadıkları evde kömür sobası ile ısıtılmaktaydı.

Hastanın yapılan fizik bakısında TA:130/80 mmHg, nabız: 80/dk., vücut ısısı: 36,8 °C ölçüldü; kollarında, bacaklarında ve vücudunda yaygın ekimozlar olduğu görüldü. Ayrıca gluteal bölgesinde bası yaraları ve sağ alt ekstremitede kuvvet kaybı olduğu belirlendi. Serebrovasküler olay sonrası sağ alt ekstremitede olan paralizisi nedeniyle yürüyemeyen hastanın, eşi vücudundaki morlukların bakım sırasında olan çarpmalara bağılı olarak geliştiğini ifade etti.

Hastanın özgeçmişinde kalça ve diz protezi ameliyatları, kolesistektomi ameliyatı sonrasında geçirilen serebrovasküler olay olduğu öğrenildi. Halen kullandığı ilaçlar olarak lorezapam 2,5 mg, varfarin sodyum 5 mg, magnezyum hidroksit, b vitamin kompleksi belirtildi.

Hastanın geriye dönük sonuçları değerlendirildiğinde INR ve PT değerinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Hastanın ev ziyareti sırasında alınan koagülasyon testinin sonuçları; INR değeri 6,6, PT değeri 97,7 şeklinde raporlandı. Hasta bu sonuçlarla kanama riski nedeniyle acil servise yönlendirildi. Acil serviste yapılan değerlendirmesinde ciltte yaygın ekimoz dışında kanama odağı bulunmazken, herhangi bir ek nörolojik bulguya da rastlanmadı. Laboratuvar incelemeleri INR ve PT değerleri dışında normal değerlendirildi.

Hastanın varfarini üç gün kesildikten sonra kontrollü olarak tekrar başlandı. Hastanın on iki gün sonra yapılan kontrolünde INR değeri 2,96 bulundu. Hastanın ailesi ve bakım verenleri ilacın özellikleri konusunda tekrar bilgilendirildi. Ayrıca hastanın aile hekimiyle temas kurularak verilen evde bakım hizmeti ve hastanın izlemi konusunda bilgi verildi.

## TARTIŞMA

Varfarinin en sık yan etkisi kanamadır ve bedenin herhangi bir yerinde oluşabilir. Diş etlerinden kanama, idrarda kan olması, kanlı ya da koyu renk gaita, burun kanaması ya da kan kusmak gibi sık olmayan belirtiler ve bulgular atlanmamalıdır. Varfarin, cilt nekrozu ya da gangren de oluşturabilir (ciltte koyu-kırmızı ya da siyah alanlara neden olur). Oldukça ender bir komplikasyondur; ilaç kullanılmaya başlandıktan günlerce sonra görülebilir (2). Özellikle yatağa bağımlı olan hastaların izlemi zor olabilir. Beraberinde yaşanan multimorbid durumlar ilacın hem etkinliğini hem de yan etkilerini etkiler.

Ülkemizde yapılan bir araştırmada acile başvurusu varfarin kullanımına bağlanan hastaların üçte ikisi 70 yaş ve üzerindedir ve kanamayla ilişkin komplikasyonların kolaylıkla fark edilebileceği düşünülmesine karşın hastaların yarısından fazlası acile bulguların gelişmesinden üzerinden 12 saat geçtikten sonra acile başvurmuşlardır. Bu nedenle hekimlerin, varfarin kullanan hastalarının risklerini var olan komorbid durumları, kullandıkları ilaçlar ve beslenme şekilleriyle birlikte değerlendirmeleri ve varfarinle olası etkileşimleri konusunda hem kendilerinin hem de hastalarının bilgilerini güncellemeleri önem taşımaktadır (3).

Araştırmalar kadın olmanın, artan yaşın (>60 yaş ve üzeri), diyabet, hipertansiyon tanılarının varlığının yanı sıra kanser, akut-kronik alkolizm, ciddi böbrek ve karaciğer hastalıkları ve aneminin 7-21 varfarin etkinliğini değiştiren durumlar olduğunu göstermektedir. Kanser, kollajen damar hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, ishal ve benzeri beslenme bozuklukları, karaciğer hastalıkları (infeksiyöz hepatit, sarılık), hipertiroidi, K vitamin eksikliği PT/INR değerini artıran durumlar olduğu için varfarinin etkisini artırırlar. K vitamininden zengin diyet, ödem, hipotiroidizm, Nefrotik sendrom, varfarin direnci olması, hiperlipemi PT/INR değerini azalttığı için varfarinin etkisini azaltır. Alkol ise PT/INR değerini hem artırabilir hem de azaltabilir (22).

Kanama eğilimi olan hastalar (trombosit sayı ve fonksiyon bozuklukları, hemofililer gibi), yakın zamanda

mide-barsak kanaması geçirenler, çok kısa bir zaman önce ameliyat olanlar, kontrolsüz hipertansiyonu olanlar, anevrizma saptanan kişilerde varfarin kullanılmaz (1).

Varfarinin farmakodinamik ve kinetik özellikleriyle de pek çok ilaçla etkileşimi olduğu akılda tutulmalı, hastaların izleminde kullanılan ilaçlar, yeni reçetelenen veya kesilen ilaçların dikkatli izlemi yapılmalıdır. Varfarin ile birlikte kullanıldığında dikkat edilmesi gereken ilaçların arasında aspirin, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, klopidogrel ve benzeri antiplatelet ajanlar, antibiyotikler, amiodoron, statinler ve fibratlar sayılabilir (Tablo I) (23,24).

Varfarin kullanımında en gözden kaçan nokta besinlerin ilaç etkinliği üzerine etkisidir. Beslenme içeriğinin değişmesi K vitamini alımının da değişmesi anlamına gelir. K vitamini bol olan besinlerin alınması PT ve INR'yi kısaltır ve varfarinin etkinliğini azaltır. K vitamini içeriği yüksek düzeyde olan besinlerin başında brokoli, ıspanak, turp, lahanası, Brüksel lahanası ve karnabahar gibi sebzeler gelir. Bu besinlerden kaçınılmalı ancak bir seferde tek ve büyük porsiyon olarak almaktansa her gün aynı oranda tüketilmelidir (25-31).

Hastamız kadın, 60 yaş üstü, geçirilmiş serebrovasküler olayı nedeniyle varfarin etkinliğini değiştirebilecek risklerin bazılarını taşımaktadır. Gerek INR değerlerinin yan etki ciddiyeti ile uyumlu olmadığını gösteren araştırmalar gerekse hasta uyumuna karşın değişken INR bulgularanan hastaların varlığı düşünüldüğünde hastaların yalnızca laboratuvar ölçümleriyle değil hastanın fizik muayenesiyle de değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır (3,32,33). Bu nedenle Aile hekimlerinin koordinasyonunda evde sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi, evde bakım ihtiyacı olan benzer hastaların uygun sıklıkta düzenli izleminin yapılması, izlemlerde bakım verenlerin hastaların ilaçları, olası ilaç etkileşimleri, özellikle ilaçların gıdalarla olan etkileşimi konularında gerekli uyarıların yapılması sağlanmalıdır (2).

Tablo I. Varfarinle etkileşimi olan bazı ilaçlar

PT/INR değerini artıran ilaçlar	
Antibiyotikler	Azitromisin, Sefamandol, Klaritromisin Sefazolin, Sefoperazon, Sefotetan, Sefoksitin, Siprofloksasin Seftriakson, Kenodiol, Kloramfenikol Doksisisiklin, Eritromisin, Levofloksasin, Norfloksasin, Ofloksasin, Penisilin G, Piperasilin, Tetrasiklin, Tikarsilin Trimetoprim/Sülfametoksazol
Antineoplastik	Kapesitabin, Fluorourasil, Gefitinib, İfosfamid
Antidiabetikler	Klorpropamid
Antiasit ilaçlar	Simetidin, Esomeprazole, Pantoprazole, Omeprazol
Prokinetik	Sisaprid
Analjezikler	Asetaminofen, Asetilsalisilikasit, Selekoksib, Diklofenak, Fenoprofen, İbuprofen, İndometazin, Ketoprofen, Ketorolak
Antihiperlipidemikler	Serivastatin, Klofibrat, Ezetimibe, Fenofibrat, Fluvastatin, Gemfibrozil
Hormonal Ürünler	Danazol, Flutamid, Glukagon
Hematolojik İlaçlar	Dekstran, Heparin, Lepirudin
Ürüközürük İlaçlar	Allopurinol
Antifungal	Flukonazol, İtrakonazol, Mikonazol
Antidepresanlar	Fluoksetin
Antienflamatuarlar	Aminosalisilik asit
Antiarritmikler	Amiodaron HCl
Antikoagulanlar	Argatroban, Bivalirudin, Dikumarol
Antihipertansifler	Atenolol, Diazoksid, Etakrinik asit, Propranolol
Diğerleri	Disulfiram, Halotan, Grip virüsü aşısı, Levamisol, Metronidazole, Doku plazminojen aktivatörü (t-PA), Kinidin, Kinin, E vitamini
PT/INR değerini azaltan ilaçlar	
Antibiyotikler	Rifampin, Nafsilin, Dikloksasilin
Antiepileptikler	Karbamazepin, Pentobarbital, Fenobarbital, Sekobarbital
Diğer	Griseofulvin, Sukralfat, Trazodon, C Vitamini (yüksek dozda), K vitamini, Anti-tiroid İlaçlar, Kortikotropin, Kortizon, Oral Kontraseptifler

## KAYNAKLAR

1. Türk Hematoloji Derneği, Kumadin Kullanım Rehberi 2010. [http://www.thd.org.tr/thd\\_halk/?sayfa=kkk](http://www.thd.org.tr/thd_halk/?sayfa=kkk) (Erişim Tarihi 20 Ağustos 2014).
2. Hull RD. Therapeutic use of warfarin and other vitamin K antagonists. [http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-of-warfarin-and-other-vitamin-k-antagonists?source=search\\_result&search=warfarin&selected](http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-of-warfarin-and-other-vitamin-k-antagonists?source=search_result&search=warfarin&selected) (Erişim Tarihi 29 Haziran 2015).

3. Eroğlu SE, Denizbaşı A, Özpolat Ç, et al. The Investigation of the Relation Between INR Levels and Risk of Complication in Patients with a History of Warfarin use, *Marmara Medical Journal* 2012;25;3,138-142.
4. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007;167:1414-1419.
5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest* 2008;133:160S-198S.
6. Batke-Hastings S, Carman TL. Sublingual administration of warfarin: a novel form of delivery. *Vasc Med* 2008;13:123-126.
7. Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH, et al. "Triple therapy" rather than "triple threat": a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest* 2011;139:260-270.
8. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2010;8:1216-1222.
9. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
10. Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217-227.
11. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-719.
12. Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, Spandorfer J, Halperin F, Horrow J. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Intern Med* 2006;166:853-859.
13. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004;35:2362-2367.
14. Wells PS, Forgie MA, Simms M, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003;163:917-920.
15. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-2448.
16. Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002;325:1073-1075.
17. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005;128:513-519.
18. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:912-921.
19. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002;325:828-831.
20. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Wan F, Yang YX, Hennessy S. Fibrate/Statin initiation in warfarin users and gastrointestinal bleeding risk. *Am J Med* 2010;123:151-157.

21. Delaney JA, Opatrný L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007;177:347-351.
22. <http://www.uptodate.com/contents/warfarin-coumadin-beyond-the-basics?> (Erişim Tarihi 26 Ağustos 2014).
23. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;179:235-244.
24. Torn M, Cannegieter SC, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation, or myocardial infarction: a prospective study of 4202 patients. *Arch Intern Med* 2009;169:1203-1209.
25. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004;116:651-656.
26. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, Stöcklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood* 2004;104:2682-2689.
27. Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, Austerweil N, Halkin H, Almog S. Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thromb Haemost* 2004;92:1018-1024.
28. Couris R, Tataronis G, McCloskey W, et al. Dietary vitamin K variability affects International Normalized Ratio (INR) coagulation indices. *Int J Vitam Nutr Res* 2006;76:65-74.
29. Khan T, Wynne H, Wood P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol* 2004;124:348-354.
30. Rohde LE, de Assis MC, Rabelo ER. Dietary vitamin K intake and anticoagulation in elderly patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:1-5.
31. de Assis MC, Rabelo ER, Avila CW, Polanczyk CA, Rohde LE. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin k-guided strategy: a randomized controlled trial. *Circulation* 2009;120:1115-1122.
32. Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, Kucher N, Goldhaber SZ. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *Am J Cardiol* 2005;4:595-598.
33. Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Kemmotsu O. Significant correlations between tissue factor and thrombin markers in trauma and septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1998;79:1111-1115.