



## RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

### Varfarin Kullanan Hastalarda Akut Gastrointestinal Sistem Kanamalarının Ve Risk Faktörlerinin Araştırılması

#### Investigation of Acute Gastrointestinal Bleeding and Risk Factors in Patients Using Warfarin

Tayfun Temiz<sup>1</sup>, Selçuk Yaylacı<sup>2\*</sup>, Mustafa Volkan Demir<sup>3</sup>, Ahmed Bilal Genç<sup>2</sup>, Mustafa İhsan Uslan<sup>2</sup>, Ali Tamer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Praxis Dr.med. Thomas Klaiber Facharzt für Innere Medizin Mannheim, Deutschland

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

<sup>3</sup> Beylikdüzü Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

İletişim: Uz. Dr. Mustafa Volkan Demir

Mail: mvolkandemir@gmail.com

Tel: 05303406422

#### ORCID

Tayfun Temiz, <https://orcid.org/0000-0001-8548-851X>

Selçuk Yaylacı, <https://orcid.org/0000-0002-6768-7973>

Mustafa Volkan Demir, <https://orcid.org/0000-0003-2206-3152>

Ahmed Bilal Genç, <https://orcid.org/0000-0002-1607-6355>

Mustafa İhsan Uslan, <https://orcid.org/0000-0002-8890-8026>

Ali Tamer <https://orcid.org/0000-0003-2005-0737>

Geliş Tarihi / Received: 15.10.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 23.12.2019

\* Editör kurulda yer alması nedeniyle; yazının değerlendirilmesi ve takibi bağımsız farklı bir alan editörü tarafından yapılmıştır.

#### ÖZET

**Amaç:** Kanama varfarinin en sık yan etkisi olup, gastrointestinal sistem kanamalarının en sık görüldüğü yerdir. Bu çalışmada varfarin kullanan ve gastrointestinal sistem (GİS) kanaması ile yatırılan hastaların klinik özelliklerini ve kanama riskini artıran faktörleri araştırmayı hedefledik.

**Materyal ve Metot:** Bu çalışmada; 2009 ve 2013 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde varfarine bağlı GİS kanaması teşhisi ile yatarak tedavi olan 45 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Dosyaları incelenerek hastaların endoskopik bulguları, klinik bulguları, tedavileri, varfarin tedavisini başlayan klinik, INR takibi olup olmadığı

ve klinik sonuçları gözden geçirildi. Veriler analiz edilerek risk faktörleri araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 45 hastanın, 22 (%48,9)'i kadın ve 23 (%51,1)'u erkekti. Hastaların ortalama yaşı 67,3±12,9 idi. Hastaların tümü üst GİS kanama idi. varfarinle birlikte 6 (%30) hasta da asetilsalisilikasit kullanımı, 3 (%15,8) hastada non steroid antiinflamatuvar kullanımı mevcuttu. 15 (%57,7) hasta profilaktik olarak proton pompa inhibitörü kullanmaktaydı. Hastaların 14 (%31,1)'üne kardiyoloji, 7 (%15,6)'sine nöroloji, 23 (%51,1)'üne kardiyovasküler cerrahi, 1 (%2,2) hastaya ise hematoloji tarafından varfarin başlanmıştı. Varfarin başlanan bölümlere göre yapılan alt gruplarda başvuru INR düzeyleri, geliş hemodinamik parametreleri ve klinik sonuçları

## SUMMARY

**Introduction:** The most common adverse effect of varfarin is bleeding which most commonly takes place in the gastrointestinal tract. In this study, we aimed to investigate the clinical features and risk factors for bleeding of the patients who were hospitalized for upper gastrointestinal bleeding while on coumadin therapy.

**Materials and Methods:** In this study, we evaluated retrospectively 45 patients who were hospitalized at our gastroenterology clinic from 2009 to 2013 for gastrointestinal bleeding. The endoscopic and clinical findings, treatment, and clinical outcomes were reviewed. Patients were evaluated according to varfarin indication and reversal.

**Results:** Of the 45 patients, 22 (48.9%) were female and 23 (51.1%) were male. The mean age was 67,3±12,9. All of the patients had upper

arasında fark yoktu. En sık endoskopik tanı eroziv gastrit veya odağı belli olmayan kanamalar idi. INR takipli ve takipsiz hastalar geliş tansiyon, geliş nabız, geliş hemoglobin, geliş INR ve TDP ihtiyacı bakımından farklı değildi. TDP verilen hastalarda delta INR' yi etkileyen faktörler yaş, cinsiyet, varfarin endikasyonu ve K-vit uygulamasıydı.

**Sonuç:** Varfarine bağlı GİS kanama hastalarının çoğunlukla kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi hastalarının oluşturduğu gözükmektedir. Hastalar genellikle yaşlı ve ek problemleri olan hastalardır. Bu hastaların tedavisinde varfarin yan etkisini azaltmak için yaş, cinsiyet ve varfarin endikasyonu göz önünde bulundurulmalıdır

**Anahtar kelimeler:** varfarin, gastrointestinal kanama gastrointestinal bleeding. Six (30%) patients were using acetylsalicylic acid, and three (15.8) patients were on non-steroidal anti-inflammatory drugs. 15 (57.7) patients had been using proton pump inhibitor as a prophylactic measure. When varfarin indications were analyzed according to the clinics, 14 patients (31.1%) were prescribed varfarin by cardiology clinic, seven (15.6%) patients by neurology clinic, 23 (51.1%) patients by cardiovascular surgery clinic and one (2.2%) patient by hematology clinic. There was no difference in the initial INR levels, hemodynamic parameters and clinical outcomes between the clinics that started varfarin. The most common endoscopic diagnosis was erosive gastritis or bleeding from unknown source. Initial INR levels, blood pressure, heart rate, initial hemoglobin, and the amount of FFP used were not different between groups of patients remained on follow-up and lost to follow up. Predictors affecting delta INR in patients receiving FFP were found to be age, gender, indication for varfarin and presence of vitamin K treatment.



**Conclusion:** Most of the patients with gastrointestinal bleeding due to varfarin seems to be from cardiology and cardiovascular surgery. Also, these patients were usually elderly with co-morbid diseases. We suggest that age, gender and varfarin

starting indication should be considered in the treatment of gastrointestinal bleeding due to varfarin to ensure effective dose for varfarin reversal.

Key words: varfarin, gastrointestinal bleeding

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Üst GİS kanamaları, özofagusun üst kısmı ile treitz ligamanı arası herhangi bir yerden lümen içine olan kanamalara denir. Akut üst GİS kanamaları sık karşılaşılan mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Peptik ülser kanaması, tüm vakaların yaklaşık %50'sinden sorumlu olan üst gastrointestinal kanamalarının en sık nedenidir; bunu özofagit ve eroziv hastalık izlemektedir. Varis kanaması, siroz hastalarında %50-60 oranında kanama nedenidir. Ölüm oranı % 3-14 arasında değişmektedir. Mortalite, yaş arttıkça artmaktadır ve komorbidite nedeniyle hastaneye kabul edilen hastalarda belirgin şekilde yüksektir (1,2).

Varfarin çeşitli endikasyonlarla yaygın kullanılmaktadır. Uzun dönem varfarin kullanan hastalarda kanama komplikasyonu görülebilmektedir, en sık kanama odağı ise gastrointestinal sistemdir (3).

Çalışmamızda, 2009-2013 tarihleri arasında Gastroenteroloji Kliniği'nde varfarin kullanan ve üst GİS kanama teşhisiyle interne edilerek tedavi edilen hastaların dosyalarını retrospektif olarak inceleyerek varfarin kullanan hastalarda kanamaya neden olan risk faktörlerini araştırmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamız 2009-2013 yılları arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde varfarine bağlı üst GİS kanaması teşhisi ile yatarak tedavi gören hastaların retrospektif olarak dosya kayıtlarının taraması yapılarak gerçekleştirildi.

Hastane kayıtlarından ulaşılarak incelenen hasta dosyalarından, hastaların laboratuvar bulguları, endoskopik bulguları, klinik bulguları, tedavileri, klinik sonuçları gözden geçirildi. Çalışmaya alınan hastalar INR takibi ve tedavi başlanan disipline göre alt gruplara ayrılarak karşılaştırıldı. Hastaların klinik ve endoskopik bulgularına göre Rockall skorları hesaplandı. Hesaplama yaş>80 ise 2, 60-80 ise 1, <60 ise 0; sistolik kan basıncı < 100

mm/Hg ise 2, sistolik kan basıncı  $\geq 100$  mm/Hg ve nabız  $>100$ /dk ise 1, sistolik kan basıncı  $\geq 100$  mm/Hg ve nabız  $< 100$ /dk ise 0 puan; komorbidite yoksa 0, kalp yetersizliği, iskemik kalp hastalığı ve majör komorbidite varsa 2, böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği ve yaygın malignitelerde 3 puan; endoskopide odak yoksa ya da Mallory Weiss yırtığında 0, malignitelerde 2, diğer endoskopik tanılarda 1 puan; kanama işareti yok ya da benek işareti varsa 0, görünen damar, yapışık pıhtı ya da aktif kanama varsa 2 puan olacak şekilde hesaplamaya katıldı. Rockall skoru  $\leq 2$  ile  $\geq 3$  olan hastalar ayrı olarak gruplandırıldı. Hastalara verilen TDP miktarı ile INR değişimi arasındaki ilişki incelendi.

### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:**

1. 18 yaş üstü
2. Varfarin kullanan
3. Gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle hastaneye yatan hastalar

Varis kanaması olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**Araştırmanın Etik Yönü:** 18/06/2013 tarihinde Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik açıdan onay alındı. Etik kurul sayı no: 71522473.050.01.04/46.

**İstatistiksel Analiz:** Çalışmadan elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS 17.0 programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL). Çalışmadan elde edilen sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (min-max), kategorik veriler ise sayı ve yüzdelik oran olarak belirtildi.

INR takibi, tedavi başlanan disiplin ve rockall skoruna göre alt gruplara ayrılmış olan hastalar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin 2' li alt grup karşılaştırılmalarında t-testi, dağılım normal değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. 2' den fazla alt grup karşılaştırıldığında ise normal dağılım gösteren sayısal veriler tek yönlü ANOVA, dağılım normal olmayan sayısal veriler Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Hastaların INR düzeyleri verilen TDP ünitelerine göre değişimi değerlendirmek için tekrarlı ölçümler ANOVA ve general linear model varyans analizi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda <0,05 düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya alınan 45 hastanın yaşları 41 ile 86 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $67,3 \pm 12,9$  idi. Olguların 22'si (%48,9) kadın ve 23'ü (%51,1) erkekti. Üç hasta da NSAİİ kullanım öyküsü mevcuttu. Varfarin ile birlikte 6 hastanın aspirin kullandığı tespit edildi. 38 hastada varfarin endikasyonu dışında ek hastalık mevcuttu, 1 hasta sigara kullanmaktaydı, daha önce kanama geçiren hasta sayısı 5 (%11,1) iken eski ülser tanılı hasta sayısı 1 idi ve tamamı üst GİS kanamayıydı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Takip edilen hastaların varfarin endikasyonu dışındaki ek hastalıklarına baktığımızda 6 (%15,8) hasta DM, 11 (%28,9) hasta SVO, 2 (%5,3) hasta KAH, 2 (%5,3) hasta KKY, 3 (%7,9) hasta malignite, 4 (%10,5) hasta HT, 1 (%2,6) hasta KOAH' 1'i idi.

Hastaların 37 (%82,2)' si melena, 8' i (%17,8) ise hematemez şikayetiyle başvurmuştu, takip edilen tüm hastalara ortalama 24 saatte (min-max 6-96 saat) üst GİS endoskopisi yapıldı, bunların 2 (%4,4)' sinde doedonal ülser, 9 (%20)' unda gastrik ülser, 1 (%2,2)' inde hem gastrik hem doedonal ülser, 1 (%2,2)' inde özafajit, 1 (%2,2)' inde dieulafoy lezyonu, 15 (%33,3)' inde eroziv gastrit saptandı ve 16'sında (%35,6) kanama odağı saptanamadı. Hastaların başvuru INR değerleri  $6,1$  (min-max: 2,5-40), ortalama başvuru hemoglobin düzeyi  $8,1 \pm 1,9$  mg/dl idi.

Başvuru anındaki ortalama sistolik kan basıncı  $111 \pm 24$  mm/Hg iken, ortalama diastolik kan basıncı  $70 \pm 84$  mm/Hg idi. Geliş nabızı ortalama  $83 \pm 89$  /dk idi. Hastaların ortalama rockall skoru ise 3 (0-7) idi (Tablo 2).

Yapılan gastroskopi sonucunda 12 hastada ülser saptandı, forrest sınıflamasına göre dağılımı ise; 3 (%25) hastada forrest 1b, 1 (%8,3) hastada forrest 2a, 1 (%8,3) hastada forrest 2c, 7 (%58,3) hastada forrest 3 şeklindeydi.

Hastaların 16 (%35,6)' sı atriyal fibrilasyon, 18 (%40)' i kapak replasmanı nedeniyle, 5 (11,1%)' i daha önce geçirilen serebrovasküler hastalık nedeniyle, 1 (2,2%)' i ise geçirilmiş periferik vasküler tromboz nedeniyle varfarin kullanmaktaydı.

Hastalara varfarin başlayan klinik branşlara bakıldığında 14 (%31,1)' üne kardiyoloji, 7 (%15,6)' sine nöroloji, 23 (%51,1)' üne kardiyovasküler cerrahi, 1 (%2,2) hastaya ise hematoloji tarafından varfarin başlanmıştır. Hastalar ortalama 5 (2,5-5) mg varfarin kullanmaktaydı ve ortalama 36 (1-200) aydır bu ilacı kullanıyorlardı. Hastaların 34'ünün (75,6) INR takibini düzenli yaptırmakta olduğu belirlendi.

Hastaların ortalama yatış süresi 4 (min-max 2-17) gündü, büyük çoğunluğuna ilk 24 (min-max 6-96) saatte gastroskopi yapıldı. 3 (%6,7) endoskopik tedaviye ihtiyaç duydu, bir hastaya argon, 2 hastaya skleroterapi enjeksiyonu yapıldı. Ortalama 3,4±2 ünite eritrosit replasmanı, 2,7±1,8 taze donmuş plazma replasmanı ve 6 (%13,3) hastaya K-vit uygulanması yapıldı. Hastaların hiç birinde tekrar kanama olmadı, cerrahi konsültasyona ihtiyaç duyulmadı, 1(%2,2) komorbid hastalıkları nedeniyle exitus oldu. Hastaların tedavileri ve klinik sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Hastaların INR ölçümlerini düzenli yaptırıp yaptırmayanlara göre iki gruba ayırıp karşılaştırma yapıldığında kanama şiddeti ile ilişkili geliş hemodinamik parametreler, geliş INR ve geliş Hb düzeyleri, ihtiyaç duydukları taze donmuş plazma ve eritrosit miktarları ile yatış süreleri farklı değildi (Tablo 3).

Kardiyoloji tarafından varfarin başlanılan hastaların geliş INR düzeyi 4,9 (2,9-40,0), Nöroloji tarafından başlanılan hastaların geliş INR düzeyi 7,0 (3,1-12,0), kardiyovasküler cerrahi tarafından başlanılan hastaların geliş INR düzeyi 6,9 (2,5-11,0), hematoloji tarafından başlanılan hastaların geliş INR düzeyi 6,0 (6,0-6,0) idi. Karşılaştırılan diğer parametreler Tablo 4'de gösterildi. Geliş INR düzeyleri, hemodinamik parametreleri, TDP ihtiyaçları ve yatış süreleri gruplar arasında farklı değildi.

Takip edilen hastaların yatış süreleri ve Rockall puanına göre karşılaştırdığımızda Rockall puanı  $\leq 2$  olan hastalar 5,4±3,6 gün yatarken, Rockall puanı  $\geq 3$  olan hastalar 4±1,6 gün saptanmış, istatistiksel fark saptanmadı.

Başvuran hastaların geliş INR düzeyleri terapötik aralıktan oldukça yüksek olması nedeniyle hastalara taze donmuş plazma ve K vitamini replasmanı yapıldı. Tedavi sonrası INR düzeyleri terapötik aralığa geriledi. Artan TDP miktarlarına göre geliş INR düzeylerinde ne kadar düşüş sağlandığına bakıldığında tekrarlanan INR ölçümleri ile verilen, TDP miktarı arasında anlamlı

fark gözlenmedi ( $p=0.296$ ). Hastaların delta INR düzeyleri, yaş, cinsiyet, başvuru hgb, varfarin dozu, varfarin kullanım süresi ve K-vit. replasmanına göre, general lineer model varyans analizi ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, varfarin endikasyonu ve K-vit uygulanmasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcut idi ( $p<0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri**

Parametre	n (%)
Cinsiyet(E/K)	23 (51,1) / 22 (48,9)
Yaş*	67,3±12,9
NSAİİ kullanım öyküsü	3 (15,8)
Asetilsalisilik asit kullanımı	6 (30)
Sigara	1 (7,1)
Ülser öyküsü	1 (5,6)
Kanama öyküsü	5 (11,1)
PPI kullanımı	15 (57,7)
Yandaş hastalık	38(84,4)

Aksi belirtilmedikçe değerler n(%) olarak belirtildi. \*Ortalama standart sapma

**Tablo 2: Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları**

Parametre	n (%)
Melena	37(82,2)
Hematemez	8(17,8)
Endoskopik tanı	
Duodenal ülser	2 (4,4)
Gastrik ülser	9 (20)
Gastrik ve duodenal	1 (2,2)
Özefajit	1(2,2)
Dieulafoy lezyonu	1(2,2)
Erozif gastrit	15(33,3)
Odak saptanmayan	16(35,6)
Rockall skoru**	3(0-7)
Geliş INR**	6,1(2,5-40)
Geliş Hb*	8,1±1,9



Geliş sistolik kan basıncı*	111±24
Geliş diastolik kan basıncı*	70±84
Geliş nabız*	83±89

Aksi belirtilmedikçe değerler n(%) olarak belirtildi. \*Ortalama standartta \*\*Medyan (min-max)

**Tablo 3: Takipli ve takipsiz grup arasında kanama şiddeti ile ilişkili faktörlerin karşılaştırılması**

Parametre	Takipli hastalar n=34	Takipsiz hastalar n=11	P değeri
Geliş sistolik tansiyon*	111,5±19,1	110,1±16,2	0,82
Geliş nabız*	82,7±12,7	87,5±11,8	0,27
Geliş hemoglobin*	8,2±2,1	7,9±1,2	0,66
Geliş INR	6,05(2,5-40)	6,2(3,1-12)	0,45
TDP ünite	3(0-8)	3(1-4)	0,87
Eritrosit transfüzyonu (ünite)	3(0-10)	3(2-6)	0,29
Yatış süresi (gün)	4(2-17)	3(2-9)	0,31

Aksi belirtilmedikçe değerlermedyan (min-max), \*Ortalama standartta sapma

**Tablo 4: Varfarin tedavisi başlanan disiplinler arasında kanama riski ve şiddeti ile ilişkili faktörlerin karşılaştırılması**

Parametre	Kardiyoloji n=14	Nöroloji n=7	KVC n=23	Hematoloji n=1	P değeri
ASA kullanımı birlikteliği	3(30)	1(33,3)	2(33,3)	0(0)	0.92
Geliş INR	4,9(2,9-40,0)	7,0(3,1-12,0)	6,9(2,5-11,0)	6,0(6,0-6,0)	0.44
Geliş sistolik Tansiyon	110(60-140)	120(110-140)	110(80-160)	130(130-130)	0.19
Geliş nabız	78(60-98)	78(65-92)	88(80-117)	80(80-80)	0.17
Geliş hemoglobin	7,8(4,6-11,6)	8(6-9,5)	8,3(4,1-11,3)	9(9-9)	0.88
TDP replasmanı	2,5(0-7)	3,5(2-4)	2(0-8)	2(2-2)	0.40
ERT replasmanı	3(1-10)	3(2-5)	3(0-6)	4(4-4)	0.81
Yatış süresi	4(2-17)	4(3-5)	4(2-9)	5(5-5)	0.88



ASA: Asetil salisilik asit, TDP: Taze donmuş plasma, ERT : Eritrosit süspansiyonu, KVC:Kardiyovasküler cerrahi

**Tablo 5. TDP verilen hastalarda delta INR yi etkileyen faktörlerin varyans analizi**

Parametre	R <sup>2</sup>	P değeri
Yaş	31,89	0,046
Cinsiyet	34,25	0,039
Geliş hemoglobin	20,9	0,103
Varfarin dozu	10,12	0,251
Varfarin kullanım süresi	15,09	0,163
Varfarin endikasyonu	24,92	0,021
K vit uygulaması	31,56	0,047

**TARTIŞMA VE SONUÇ:** Varfarin tromboemboli riski olan hastalarda profilaksi ve tedavi amacıyla uzun yıllardır etkin bir biçimde ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Terapötik aralığının düşük olması nedeniyle organ ve dokulardaki kanamalar başta olmak üzere kullanımıyla ilgili birçok sorunlar oluşabilmektedir. Komplikasyonların en başında gelen ise üst GİS hemorajileridir (4,5,6). Çalışmamızda varfarine bağlı üst GİS kanama ile başvuran hastaların demografik verileri, varfarin endikasyonu, geliş hemoglobinleri, geliş INR' leri, endoskopi sonuçları, yatış süreleri ve bu parametrelerin birbirleriyle ilişkileri incelendi.

Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 67±12 idi. Hastaların ileri yaşta olması, yaşla birlikte varfarin kullanım sıklığının artmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Varfarine bağlı kanama komplikasyonu ile yaş arasında net bir ilişki gösterilemese de yapılan bazı çalışmalarda 40 yaşından sonra her bir dekada riskin önemli derecede arttığı gösterilmiştir (7,8).

Üst gastrointestinal kanamalar gizli veya aşikâr şekilde olabilir. Aşikâr kanamalar; klinikte kendini hematemez, melena veya hematokezya şeklinde gösterir. Çalışmamızda acil servise başvuru şikayetleri incelendiğinde; hastaların %82,2' sinin melena, %17,8' inin hematemezle başvurduğu görüldü. Hastaların en sık başvuru sebebi melena olarak tespit edildi. Üst GİS

kanamalarla ilgili yapılan bir çalışmada en sık geliş şikâyetinin çalışmamızdaki gibi melena (%48 oranında) olarak belirtmiştir (9).

Hastaların endoskopi bulgularına bakıldığında hastaların %35,6' sında herhangi bir odak saptanmazken, odak saptanan hastalarda en sık eroziv gastrit mevcuttu (%33,3). Diğer endoskopik bulgular ise gastrik ülser (%20), duodonal ülser (%4,4) ve ozafajit (%2,2)' di. Yapılan bir çalışmada varfarin kullanımına sekonder gelişen üst GİS kanamalı hastalarda kanama odağı olarak en sık peptik ülser (%45) tespit edilmiştir. Diğer sık bir neden eroziv gastrit olarak saptanmış ve hastaların %29,7' sinde herhangi bir odak saptanmamıştır (5).

Oral antikoagulan kullanan 4204 hastanın incelendiği bir çalışmada, oral antikoagulana bağlı üst GİS kanamalarında eşlik eden ilaç kullanımının (asetaminofen dahil) üst GİS kanamasını artırdığını ve bu hastaların daha yüksek riskli olduğunu rapor etmişlerdir (6). Çalışmamızda 45 hastanın 9' unda eşlik eden ilaç kullanımı mevcuttu. Diğer bir çalışmada oral antikoagülanlarla birlikte NSAİİ kullanımının üst GİS kanama riskini 13 kat arttırdığı gösterilmiştir (6).

Üst GİS kanamalarında prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri ek hastalık varlığıdır. Varfarin endikasyonu yaratan hastalık dışında, hastaların %82,2 sinde komorbid hastalık mevcuttu, komorbid hastalık sıklığı literatürle benzer bulundu (5).

Varfarin tedavisi alan akut gastrintestinal kanamalı hastaları incelediği bir çalışmada hastalar normal terapötik aralıkta INR (2-3.9 arası 43 hasta) ve terapötik aralığın üzerindeki INR (4 ve üzeri olan 55 hasta) olarak iki gruba ayrılmış, iki gruptaki endoskopik bulgular, klinik bulgular ve sonlanım noktaları araştırılmıştır. INR değeri terapötik değerin üzerinde saptanan hastaların %67' ine (37 hasta) üst GİS endoskopisi yapılmış, bunlardan %81.1' inde pozitif bulgular, %18.9' unda peptik ülser hastalığı saptanmış olup, hastaların %7.2' inde endoskopik tedaviye ihtiyaç duyulmuştur. Bu hastaların %38' ine alt GİS endoskopisi yapılmış ve bunlardan %57.1' inde anormal bulgular saptanmıştır ve bunların %9.5' i endoskopik tedaviye ihtiyaç duymuştur. INR değeri terapötik değerin üstünde saptanan hastalardan 4 tanesi (%7.3) hastane takiplerinde ölmüştür. Bu bulgular, INR değeri terapötik aralıktaki hasta grubuyla karşılaştırıldığında iki grup arasında hastanede kalış süresi, transfüzyon yapılan kan miktarı, rekürren kanama sıklığı, cerrahi gereksinimi ve hastane içi mortalite oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular neticesinde INR değeri terapötik değerin üzerinde



olan gastrointesitinal kanamalı hastalarda endoskopik bulguların önemi vurgulanmıştır (10). Bizim çalışmamızda da hastaların tümüne üst GİS endoskopisi yapılmış olup, hastaların %45' inde peptik ülser tespit edildi ve hastaların %6.7' inde endoskopik tedaviye ihtiyaç duyuldu.

Verilen TDP ünitesine göre INR' yi tahmin etmek için yapılan bir çalışmada; kullandıkları formülde hastaların yaş, vücut ağırlığı, cinsiyeti anlamlı buldukları görülmüştür (11). Biz de yaptığımız çalışmada INR' si yüksek olan hastalara yaptığımız TDP replasmanın INR' yi düşürme oranın aynı olmadığını gördük. Bu durumun hastaların yaş, cinsiyet, geliş hemoglobini, K-vit. replasmanı, varfarin dozu, varfarin kullanım süresi ve varfarin endikasyonu ile ilişkili olabileceğini düşünerek general lineer istatistiksel analizine göre; yaş, cinsiyet, varfarin endikasyonu ve K-vit. uygulamasının INR düzeylerindeki düşüşü etkileyen faktörlerden olduğunu bulduk.

Değişik klinik durumlar nedeniyle varfarin başlanan hastalar INR ile takip edilmektedir, farklı hastalık tablolarında istenilen INR düzeyleri de değişkenlik arz etmektedir. Bu nedenle varfarin başlayan bölümlere göre değerlendirme yapıldı. Kanamayla gelen hastaların üçte ikisi AF ve kapak replasmanı tanılı Kardiyoloji ve KVC tarafından takip edilen hastalardı. INR değeri istenilen düzeyin altında tromboz riski artarken, istenilen düzeyin üstünde saptandığında ise başta GİS kanama olmak üzere, kanama riskini artırmaktadır. Bu durum; yandaş hastalıklar, kullanılan diğer ilaçlar, diyet ve ilaca uyum gibi birçok faktörden etkilenmektedir (4). Bu yüzden hastalar düzenli INR ölçümü ile takip edilmelidir. Bizim çalışmamızda hastalar INR takiplerine göre iki gruba ayrıldı, INR takipli ve INR takipsiz hastaların geliş sistolik tansiyonu, geliş nabızı, geliş hemoglobini, geliş INR, verilen TDP ve eritrosit suspansiyon ünite sayısı ve yatış süresi karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı. INR takipli ve takipsiz hastalar arasında beklenen asıl durum kanama sıklığıdır, fakat toplumda tüm varfarin kullanan hastaların bilgileri dökümente edilemediğinden kanama sıklığı tespit edilemedi.

Duodenal ülserli kanamalı 72 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada, düşük risk grubundaki hastaların erken taburcu edilmesinin güvenli olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada tüm hastaların vital bulguların stabil, 60 yaş altı ve endoskopi de ülser üzerinde pıhtı veya kanama odağı saptanmamış ve ortalama yatış süresi 1.4 gün tespit edilmiştir. Bu hastalar taburcu olduktan 2 gün sonra değerlendirildiğinde hemogramlarının stabil seyrettiği ve tekrar

kanama epizotunun olmadığı görülmüştür (12). Çalışmamızda hastalar Rockall puanı  $\leq 2$  ve  $\geq 3$  üstünde olmak üzere iki gruba ayrıldığında hastaların yatış süreleri ile Rockall skoru arasında anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni takip edilen hastaların çoğunun Rockall skoru yüksek olsa bile tekrar kanama oranı düşük olan odağı saptanamamış kanama ve erozif kanamalardan oluşması olabilir.

Sonuç olarak; kanama ile komplike olmuş varfarin kullanan hasta popülasyonunu çoğunlukla kardiyoloji ve kardiyovasküler cerrahi hastalarının oluşturduğu gözükmektedir. Hastalar genellikle yaşlı ve yandaş problemleri olan hastalardır. Bu nedenle hastalarda etkin doz sağlama ve monitörizasyon prosedürlerinin yeniden gözden geçirilmesi ve ekip çalışmasının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu hastaların tedavisinde varfarin yan etkisini azaltmak için yaş, cinsiyet ve varfarin endikasyonu ayrıntılı olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, varfarin kullanımında en önemli sorun başta üst GİS kanama olmak üzere kanama komplikasyonu olduğundan, kanamaya yol açan risk faktörlerinin ortaya konması adına kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

- 1- van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22(2):209-24. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.011.
- 2- Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356: 1318.
- 3- Wen-Chi Chen, Yan-Hua Chen, Ping-I Hsu, Feng-Woei Tsay, Hoi-Hung Chan, Jin-Shiung Cheng, Kwok-Hung Lai. Gastrointestinal Hemorrhage in Varfarin Anticoagulated Patients: Incidence, Risk Factor, Management, and Outcome. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 463767. Published online 2014 May 29. doi: 10.1155/2014/463767.
- 4- Philip A Tideman, Rosy Tirimacco, Andrew St John, Gregory W Roberts. How to manage varfarin therapy. *Aust Prescr.* 2015 Apr; 38(2): 44-48. doi: 10.18773/austprescr.2015.016
- 5- Konstantinos C Thomopoulos, Konstantinos P Mimidis, George J Theocharis, Anthie G Gatopoulou, Georgios N Kartalis, Vassiliki N Nikolopoulou. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-termoral anticoagulation therapy: Endoscopic findings, clinicalmanagement and outcome. *World J Gastroenterol* 2005;11(9):1365-1368.
- 6- Johnsen SP, Sørensen HT, Mellekjoer L, Blot WJ, Nielsen GL, McLaughlin JK, OlsenJH. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2001 Aug;86(2):563-8.
- 7- Eroğlu M, Çınar O, Çevik E, Yamanel L, Durusu M, İnal V, ve ark. Varfarintedavisine bağlı komplikasyonlar nedeniyle acil servisten yoğun bakımayatırılan olguların analizi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2011; 11: 9-12.
- 8- Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandembroucke JP, Briët E. Bleeding complicationsin oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *ArchIntern Med* 1993; 153: 1557-62.
- 9- Lewis, James D, Edward J, et al. Characterization of gastrointestinal bleeding inseverely ill hospitalized patients. *Critical Care Medicine* 2000; 28: 46-50.
- 10- Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic

**Temiz ve ark.** *Varfarin Kullanan Hastalarda Akut Gastrointestinal Sistem Kanamalarının Ve Risk Faktörlerinin Araştırılması.*

*Journal of Human Rhythm 2019;5(4):362-372.*



- international normalizedratio in patients taking  
varfarin: endoscopic diagnosis, clinical management,  
andoutcomes. *Gastrointest Endosc.* 2003  
Sep;58(3):369-73.
- 11- Rashidi A,Tahhan HR. Fresh frozen plasma dosing  
for varfarin reversal: a practical formula. *Mayo Clin  
Proc.*2013 Mar;88(3):244-50. doi:  
10.1016/j.mayocp.2012.12.011. Epub 2013 Feb 27.
- 12- Lai KC, Hui WM, Wong BC, Ching CK, Lam SK. A  
retrospective and prospective study on the safety of  
discharging selectedpatients with duodenal ulcer  
bleeding on the same day as endoscopy. *Gastrointest  
Endosc.* 1997 Jan;45(1):26-30.