



Orijinal Araştırma

Varfarin Kullanan Hastalarda INR Farkındalığının ve Hedeflere Ulaşma Oranlarının Belirlenmesi

● Nazan Demir,¹ ● Sümeyra Yıldırım Yücelen,² ● Elif Güven Çetin,¹ ● Kübra Erol Kalkan,³ ● Yüksel Aslı Öztürkmen,¹ ● Esra Demir,⁴ ● Sema Basat⁶ ● Fatih Borlu,¹ ● Aslıhan Çalım,¹ ● Yüksel Altuntaş,⁵

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Acıbadem Kadıköy Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Çalışmamızda atriyal fibrilasyonlu (AF), varfarin kullanan hastalarda INR (international normalized ratio) farkındalığının ve bu hastalarda hedeflenen INR düzeyine ulaşma oranlarının belirlenmesini amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza varfarin polikliniğine başvuran, AF nedeniyle varfarin tedavisi alan, 18 yaş üstü kadın (%40, n=120) ve erkek (%60, n=180) toplam 300 hasta dahil edildi. INR açısından 2-3 ve arası değerler efektif olarak değerlendirildi. Hastaların tamamına aynı anket uygulandı.

Bulgular: Varfarin kullanan hastaların %57'sinin istenilen efektif INR düzeyinde olmadığını gösterdik. Yine hastaların büyük çoğunluğunda INR farkındalığını oldukça düşük saptadık. Nitekim varfarin kullananların %72.2'si INR'nin ne anlama geldiğini, %68'i ilacın yan etkilerinin neler olduğunu, %75.7'si günlük hayatta alması gereken önlemlerin neler olduğunu, %83.7'si ise K vitamini içeren besinlerin neler olduğunu bilmemekteydi. INR'nin anlamını bilen hastaların, efektif INR aralığında bulunma oranları daha yüksek saptanmasına karşın bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Ayrıca eğitim düzeyi, medeni durum ve INR baktırma sıklığı ile INR hedef değerlerine ulaşılması arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: Varfarin tedavisi başlangıcında hekim tarafından kar-zarar dengesi iyi kurulmalı, hasta ve yakınlarına ilacın etkileri, yan etkileri, etkileşimleri, takibi, günlük hayatta alınması gereken önlemler vb. konularda direkt, anlaşılabilir bir şekilde bilgi verilmelidir. İzlem için çeşitli modern yöntemler her şekilde devreye sokulmalı ve INR düzeyi istenen düzeyde olmayan hastaların takibi daha yakından yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: İlaç uyumu; INR; varfarin.

Atf için yazım şekli: "Demir N, Yıldırım Yücelen S, Güven Çetin E, Erol Kalkan K, Öztürkmen YA, Demir E, et al. Determining INR Awareness of the Patients who Use Warfarin and Rates of Achieving the Target Dosage. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2020;54(3):357-363".

A triyal fibrilasyon (AF), süratli ve disorganize olan atriyal elektriksel aktivasyonlar ve koordinasyonu bozulmuş atriyal kontraksiyonlar ile karakterize bir ritm bozukluğudur.

^[1] Çarpıntı, anksiyete, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve halsizlik tipik semptomlar arasındadır. AF'nin erken tanısı için ≥ 65

yaş olan her hastanın muayenesi fırsat bilinmeli ve nabız, EKG kontrolü yapılmalıdır.^[2, 3] İnme, tromboemboli, kalp yetmezliği, yaşam kalitesinde düşüş ve bozulmuş kognitif fonksiyonlar en önemli morbitide ve mortalite nedenleridir. Tedavide ana başlıklar; hız ve ritm kontrolü, uzun vadeli

Yazışma Adresi: Nazan Demir, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 539 255 61 64 **E-posta:** nzndr@yahoo.com.tr

Başvuru Tarihi: 17.08.2018 **Kabul Tarihi:** 28.06.2019 **Online Yayınlanma Tarihi:** 09.09.2020

©Telif hakkı 2020 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



tedavi, remodellingi önlemeye yönelik upstream tedavi ve antitrombotik tedavidir. Bunlar içerisinde en önemli komplikasyonlar olan inme ve tromboembolinin önlenmesinde, antikoagülasyon büyük yer tutmaktadır.

Antikoagülan tedavide yeni geliştirilen oral ajanlar ile büyük yol kat edilmiş olmasına rağmen varfarin pek çok durumda halen alternatifi olmayan bir moleküldür. Varfarin kullanımındaki güçlükler, gelişebilecek komplikasyonlar, yüksek hasta uyumu gerektirmesi, dar terapötik indeksi olması vb. durumlar hastalarda ve hekimlerde bazı çekincelere yol açmaktadır. Tedavi uyumsuzluğu nedeniyle komplikasyon gelişme riski yüksek bir ilaçtır. Varfarin 1990-2000 yılları arasında FDA (Food and Drug Administration) tarafından ciddi yan etkileri görülen 10 ilaç arasında raporlanmıştır ve prospektüsüne özellikle kanama yan etkisini arttıran risk faktörlerini içeren 'blackbox' uyarısı eklenmiştir. Ticari olarak mevcut varfarin, S ve R enantiomerlerinin rasemik bir karışımıdır. 5 kat daha potent antikoagülan olan S formu primer olarak karaciğerdeki CYP2C9 mikrozomal enzim sistemi tarafından metabolize edilir. R izomeri CYP1A2 ve CYP3A4 ile metabolize edilir. Bu enzim sistemi hem pek çok ilaç tarafından indüklenebilir hem de birçok genetik varyanta sahip olabilir, ki her iki durum da varfarinin *in vivo* aktivitesini değiştirebilir.

Varfarin başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine kuvvetlice bağlanır ve sadece serbest formu biyolojik olarak aktif kalır. Albumine bağlanabilen herhangi başka bir ajan, varfarini albumine bağlandığı yerden ayırıp serbest hale getirebilir. Bu durum varfarinin biyolojik etkisini arttırır. Varfarin besinlerle ve ilaçlarla etkileşimi açısından da dikkatle kullanılması gereken bir ilaçtır. Yüksek miktarda K vitamini içeren lahana, ıspanak, pazı, maydanoz, semizotu, kıvırcık, marul, leblebi, yeşil çay gibi besinler varfarinin etkisini azaltacağından dikkatli tüketilmelidir ve hastalara tedavi başlangıcında gerekli bilgilendirme yapılmalıdır. Aynı zamanda etkileşen pek çok ilaç bulunmaktadır ve bu sayı her geçen gün artmaktadır. Etkileşimlerle ilişkili olabilecek mekanizmalar:

- Değişmiş trombosit fonksiyonu (örn, aspirin, klopidogrel)
- Gastrointestinal(Gİ) hasar (örn, nonsteroid antiinflamatuarlar-NSAİ)
- Gİ traktusta değişmiş K vitamini sentezi (örn, antibiyotikler)
- Değişmiş varfarin metabolizması (örn, amiodaron, rifampin, simvastatin)
- K vitamini metaboizmasının engellemesidir (örn, asetaminofen)

Amoksisilin, klaritromisin, norfloksasin, trimetoprim-sulfometoksazol gibi antibiyotiklerin ilk 3 günlük kullanımı sonrası artmış antikoagülasyona yol açma riskleri yüksektir.

Proton pompa inhibitörlerinden lansoprazol ve esomeprazol ile kullanımında artmış antikoagülasyon riski vardır. Yine eş zamanlı aspirin ve klopidogrel/dikumarol gibi antiplatelet ajanları kullanmaları kanama riskini arttırmaktadır.

Varfarin alan hastaların takibinde kullanılan TTR (time in therapeutic range), hastaların terapötik aralıkta geçirdiği sürenin ve oranlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Çalışmamızın kesitsel olması ve anket sırasında bakılan tek bir INR değerinin kullanılması nedeniyle TTR değerlendirilmesi yapılmamıştır.

Biz bu klinik çalışmada, AF'li varfarin kullanan hastalarda INR farkındalığının ve hedeflere ulaşma oranlarının belirlenmesini amaçladık.

Yöntem

Çalışmamız için Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (11/09/2012-Sayı:169).

Çalışmamıza Ocak 2013-Haziran 2013 tarihleri arasında Mehmet Akif Ersoy Göğüs- Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi spesifik polikliniğine başvuran, AF nedeniyle varfarin tedavisi alan, 18 yaş üstü kadın ve erkek toplam 300 hasta dahil edildi. INR açısından 2-3 ve arası değerler efektif olarak değerlendirildi. 18 yaş altı hastalar, başka bir nedenle varfarin kullanan hastalar, görüşme sırasında varfarini kısa bir süreliğine kesmiş olan (diş çekimi, operasyon hazırlığı vb. nedenlerden dolayı) hastalar, çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışında tutuldu.

Hastalara varfarinle ilgili hazırladığımız anket yapıp farkındalıkları değerlendirildi ve kontrol anındaki INR değerlerine bakıldı. Anket tüm hastalara aynı hekim tarafından uygulandı ve tüm görüşmeler yüz yüze yapıldı. Görüşme sonunda katılımcıların hepsine varfarin tedavisiyle ilgili bilgiler verilip etkileşimler ve dikkat edilmesi gerekenler hususunda bilgilendirme formu dağıtıldı. Anketimizde değerlendirilen veriler; yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim, varfarinin atlanmış doz sayısı, varfarinin fazla alınmış doz sayısı, diyet değişikliği, alkol kullanımı, ilaç tedavisi (NSAİ, herbal, antibiyotik, amiodaron vb. başlanan/kesilen ilaç), K vitamini içeren besinlerin bilinip bilinmemesi, INR'nin anlamının bilinip bilinmemesi, varfarinin yan etkilerinin bilinip bilinmemesi, INR düzeyine en son ne zaman bakıldığı, günlük hayatta alınması gereken önlemlerin bilinip bilinmemesi, INR baktırma sıklığı, hastanın kendi işini kendisinin görebilmesi, yalnız yaşama/yaşamama ve INR düzeyi olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların INR düzeylerinin belirlenmesi için en az 8 saat açlık sonrası antekübital venden alınan kan örnekleri kullanıldı. 2cc kan sitratlı tüpe alındıktan sonra Trinity Biotech MDA 2 (Ireland) cihazında optik yöntemle çalışıldı. Alınan tüm örnekler 2 saat içerisinde değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Toplam 300 hastanın %40.0'ı kadın ($n=120$), %60.0'ı erkekti ($n=180$). Katılımcıların yaş, eğitim, medeni durum ve INR düzeyi frekans dağılımı özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

INR değerleri açısından değerlendirildiğinde en düşük INR seviyesinin 1.100, en yüksek INR seviyesinin 7.300 olduğu görülmüştür. Ortalama INR değeri 2.213 ± 0.820 'dir. INR düzeyleri incelendiğinde ise %46.0'sının 2'nin altında ($n=138$), %43.0'ünün efektif düzey olan 2-3 ve arasında ($n=129$), %11.0'inin 3'ün üstünde ($n=33$) olduğu görülmüştür.

Katılımcıların 118'i 64 yaş ve altında iken 182'sinin 65 yaş ve üstünde olduğu görülmüştür. 64 yaş ve altındakilerin %41.5'inin INR'si efektif düzeyde iken bu oran 65 yaş ve üstündeki katılımcılar için %44.0'tür.

Katılımcıların 86'sı okur-yazar olmayan grupta iken geri kalan 214'ü en az ilkokul düzeyinde eğitime sahiptir. Okur-yazar olmayanların %34.9'unun INR oranı efektif düzeyde iken, ilkokul ve daha üstü eğitim düzeyine sahip olanların %46.3'ünün INR oranı efektif düzeydedir. Okur-yazar olmayanlar ile en az ilkokul mezunu olanlar arasında INR etkinliği düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.07$).

Katılımcıların 227'si evli iken geri kalan 73'ü bekar veya duldur. Evli olanların %44.1'inin INR oranı efektif düzeyde iken, bekar veya dul olanların %39.7'sinin INR oranı efektiftir. Evliler ile bekar/dul olanlar arasında INR etkinliği düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.516$).

Varfarin uyumu değerlendirme anket sonuçlarına göre hastalarda doz uyumsuzluğu %22, diyet uyumsuzluğu %67.7 oranında bulunmuştur. Antibiyotik kullanım oranı %18.7'dir. Diğer sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Hastaların K vitamini içeren gıdaları bilme oranları %16.3'tür ($n=49$), INR'nin anlamını bilme oranı ise %28.8 olarak bulunmuştur ($n=84$) (Tablo 3). INR'nin anlamını bilen hastaların, efektif INR aralığında bulunma oranları bilmeyenlere göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %50; %40.3) ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=127$) (Tablo 4).

Tablo 1. Yaş, eğitim ve medeni durum frekans dağılımları

	n	%
Yaş (yıl)		
54 ve altı	42	14.0
55-64 arası	76	25.3
65-74 arası	112	37.3
75-84 arası	59	19.7
85 ve üstü	11	3.7
Eğitim		
Hiç okumamış	86	28.7
İlkokul	172	57.3
Ortaokul	22	7.3
Lise ve üstü	20	6.7
Medeni durum		
Evli	227	75.7
Bekar	6	2.0
Dul	67	22.3
INR* düzeyi		
<2	138	46.0
2-3	129	43.0
>3	33	11.0

*INR: International normalized ratio.

En son INR ölçümünü ne zaman yaptırdığı sorusunu, %18.3'ü 1 hafta önce ($n=55$), %22.7'si 2 hafta önce ($n=68$), %15.7'si 3 hafta önce ($n=47$), %39.3'ü 4 hafta önce ($n=118$) ve %4.0'ü 5 hafta ve daha öncesinde ($n=12$) şeklinde cevaplandırmıştır. INR değerini haftada bir ölçtüren hasta oranı %11, iki haftada bir ölçtüren hasta oranı %22, üç haftada bir baktırma oranı %14.3 ve ayda bir baktırma oranı %51.3 olarak bulunmuştur (Tablo 3). INR'si efektif düzeyde olan katılımcıların en son kaç hafta önce INR ölçümü yaptırdığına ilişkin ortalama 2.97 hafta iken INR'si efektif olmayan katılımcılar için bu ortalama 2.81'dir. Bağımsız Örneklem T- Testi analizi sonuçlarına göre, INR'si efektif olan katılımcılarla INR düzeyi efektif olmayan katılımcılar arasında INR ölçümü yaptırma sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.261$) (Tablo 5).

Katılımcıların %32.0'si ilacın yan etkilerini bildiğini ($n=96$), %24.3'ü önlem aldığını, %97.7'si kendi başına iş görebildiğini ve %70.3'ü yalnız yaşamadığını beyan etmiştir (Tablo 6).

Tartışma

Bizim bu çalışmada bulduğumuz en önemli sonuç varfarin kullanan hastaların %57'sinin istenilen efektif INR düzeylerine ulaşamamış olmasıdır. Yine hastaların büyük çoğunluğunun INR farkındalığı oldukça düşük bulunmuştur. Nitekim varfarin kullananların %72.2'si INR'nin ne anlama geldiğini, %68'i ilacın yan etkilerinin neler olduğunu, %75.7'si gün-

Tablo 2. Varfarin uyumu değerlendirme anketi frekans dağılımları

	n	%
Atlanmış doz		
Yok	249	83.0
1 doz	36	12.0
2 doz	12	4.0
3 doz	3	1.0
İlave doz		
Yok	285	95.0
1 doz	13	4.3
2 doz	2	0.7
Aynı	97	32.3
Son 1 hafta içinde		
K vit.* pozitif besin tüketimi		
1-2 porsiyon fazla	54	18.0
3-4 porsiyon fazla	32	10.7
4 porsiyon fazla	15	5.0
Son 1 hafta içinde		
1-2 porsiyon az	67	22.3
K vit. negatif besin tüketimi		
3-4 porsiyon az	27	9.0
4 porsiyondan daha az	8	2.7
Alkol		
Yok	298	3
Var	2	0.7
Antibiyotik		
Yok	244	81.3
Var	56	18.7
Bitkisel		
Yok	289	96.3
Var	11	3.7
Aspirin		
Yok	186	62.0
Var	114	38.0
Amiodoron		
Yok	291	97.0
Var	9	3.0

*K vit: K vitamini.

lük hayatta alması gereken önlemlerin neler olduğunu, %83.7'si ise K vitamini içeren besinlerin neler olduğunu bilmemektedir.

Suboptimal varfarin uyumu nedeniyle her yıl milyonlarca insan kanama, iskemik veya hemorajik inme gibi ciddi komplikasyonların riski altına girmektedir. Bu çoğu zaman önlenemez durum, sağlık giderleri üzerine de ekstra yük bindirmektedir. Amerika'da 65 yaş ve üstü hastalarda (fark edilebilmiş yan etkiler nedeniyle) acil yatışlarla en çok ilişkisi olan ilaç varfarindir ve varfarin uyumsuzluk oranları %22-32 olarak bildirilmiştir.^[4]

Tablo 3. INR özellikleri frekans dağılımı

	n	%
*INR'nin anlamını biliyor mu?		
Hayır	216	72.2
Evet	84	28.8
En son INR ölçümü yaptırılan zaman		
1 hafta önce	55	18.3
2 hafta önce	68	22.7
3 hafta önce	47	15.7
4 hafta önce	118	39.3
5 hafta ve daha önce	12	4.0
Hangi sıklıkla INR ölçümü yaptırdığı		
Haftada 1	33	11.0
2 haftada 1	66	22.0
3 haftada 1	43	14.3
4 haftada 1	154	51.3
5 haftada 1 ve üzeri	4	1.3

*INR: International normalized ratio.

Tablo 4. INR anlamını bilme ile INR etkinliği arasındaki ilişki

Değişken	INR EFEKTİVİTESİ		
	Efektif n (%)	Efektif değil n (%)	Toplam n (%)
INR'nin anlamını biliyor musunuz?			
Hayır	87 (40.3)	129 (59.7)	216 (100)
Evet	42 (50.0)	42 (50.0)	84 (100)
Toplam	29 (43.0)	171 (57.0)	300 (100)

Ki Kare: 2.332df:1p=0.127.

Varfarin kullanan hastalar hala zamanlarının birçoğunu istenilen INR aralığının dışında geçirmektedir. 67 çalışmayı içeren bir meta-analizde toplamda 57.155 hastanın, takip süresinin sadece %64'ünü terapötik INR aralığında geçirdiği saptanmıştır.^[5]

Bizim çalışmamızda ise 120'si kadın, 180'i erkek toplam 300 hastanın sadece 129'u (%43'ü) istenilen efektif INR aralığında saptanmış olup terapötik INR aralıklarında geçirdikleri zaman, çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle tek bir INR düzeyine bakıldığı için değerlendirilmemiştir. INR'nin anlamını bilen hastaların, efektif INR aralığında bulunma oranları bilmeyenlere göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %50; %40.3) ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

İlaç uyumsuzluğu; reçete edilen ilacın alınmaması veya ilacın bitiminden sonra yeniden reçete ettirilmemesi, tedavi süresi tamamlanmadan ilacın kesilmesi, reçete edilenden fazla ya da eksik doz alınması ve ilacın yanlış saatlerde alınması olarak tanımlanabilir.

Tablo 5. Katılımcıların INR ölçümü yaptırma sıklığının, inr etkinliği değişkenine göre farklılaşp farklılaşmadığını belirlemek üzere yapılan bağımsız örneklem t- testi analizi sonuçları

Puan	Efektiflik Durumu	n	X	SD	t	df	P
INR Düzeyi	Efektif	129	3.16	1.071	0.749	298	0.455
	Efektif değil	171	3.06	1.131			

p>0.05.

Tablo 6. Diğer tedavi değişkenlerinin frekans dağılım özellikleri

	n	%
İlacın yan etkilerini biliyor mu?		
Evet	96	32.0
Hayır	204	68.0
Günlük hayatta alınması gereken önlemleri biliyor mu?		
Evet	73	24.3
Hayır	227	75.7
Kendi başına iş görebiliyor mu?		
Evet	290	97.7
Hayır	10	2.3
Yalnız mı yaşıyor?		
Evet	29	70.3
Hayır	271	29.7

Amerika'da 80 yaş ve üstü hastalarda varfarin tedavisinin ilk yılki tolerabilitesi araştırılmış, CHADS2 skoru 3 olan hastalarda majör kanama oranı %19.5, tedaviyi bırakan hasta oranı %32.6 bulunmuştur.^[6] Aynı çalışmada CHADS2 skoru 4 ve üzerinde olan hastalarda majör kanama oranı %23.4 iken tedaviyi bırakan hasta oranı %35.1 saptanmıştır.^[6]

Çalışmamıza dahil edilen vakaların %17'si yanlışlıkla varfarin dozunu atladığını ifade ederken, %5'i yanlışlıkla ilave doz aldığını belirtmiştir. Varfarin kullanan hastaların birçoğunun ileri yaşta olması da riski arttırmaktadır. Çalışmamıza katılan hastaların %60.7'si 65 yaş ve üstünden oluşmaktaydı. 64 yaş ve altındaki katılımcıların %41.5'inin INR'si efektif düzeyde iken bu oran 65 yaş ve üstündeki katılımcılarda %44 saptanmıştır.

İlaç ve gıda etkileşimleri özellikle polifarmasi riski yüksek yaşlı hastalarda varfarin kullanımında dikkat edilmesi gereken konuların başında gelmektedir. Randomize bir çalışmada, %80 daha düşük K vitamini içeren diyet alan hastalarda 1 hafta sonra bakılan INR değerlerinde ortalama %27 artış saptanmıştır.^[7] Yine benzer bir çalışmada diyetdeki K vitamini içeriği 100mcg/gün arttırıldığında ortalama 4 gün içerisinde INR düzeyinde 0.2 düşüş izlenmiştir.^[8] Çalışmamızdaki katılımcıların %32.3'ü son bir hafta içerisinde K vitamini içeren besinlerden aynı oranda tükettiklerini belirtirken, %33.7'si normal diyetine göre K vitamini içeren besinler-

den daha fazla tükettiği, %34'ünün normal diyetine göre K vitamini içeren besinlerden daha az tükettiği görülmüştür. Yani neredeyse her 5 hastanın 3'ü diyetine dikkat etmemiştir. Siprofloksasin ve varfarin kullanımı nedeniyle indüklenen koagülopatisi olan bir seri hastada da, ortalama hasta başına alınan ilaç sayısı 6.5, medyan INR üzei ise 10.0 saptanmıştır.^[9] Hastalarımız diğer risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde ise son bir hafta içerisinde 56'sına antibiyotik, 11'ine bitkisel içerikli ürün, 114'üne aspirin, 9'una amiodoron başlanmış ya da kesilmiş olduğu, 2 kişinin ise düzenli alkol kullanımı olduğu görülmüştür.

Varfarin tedavisine başlanırken hastaya ve yakınlarına ilacın etkileri ve yan etkileri, etkileşimleri vb. konularda eğitim verilmesi iyi bir uyum için esastır. Eczacıların da bu sürece daha aktif dahil olmalarının olumsuzluklar üzerinde iyi sonuçlara neden olduğu görülmüştür.^[10] Çalışmamıza dahil edilen hastaların %72.2'si INR'nin ne anlama geldiğini, %68'i ilacın yan etkilerinin neler olduğunu, %75.7'si günlük hayatta alması gereken önlemlerin neler olduğunu, %83.7'si ise K vitamini içeren besinlerin neler olduğunu bilmemektedir.

Orensky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada evlilik durumu, yaşam koşulları ve ilaç rejiminin tedavi uyumsuzluğunda belirgin bir rol oynadığı gösterilmiştir.^[11] Ayrıca boşanmış ya da hiç evlenmemiş olmak da, daha az uyumlulukla ilişkili bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada şizofreni, majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıkları olanlarda %36 oranında artmış iskemik inme, %46 oranında artmış intrakraniyal kanama ve %19 oranında artmış GİS kanama riski olduğu saptanmıştır.^[12] Aynı çalışmaya göre madde bağımlısı olanlarda intrakraniyal kanama riski, madde kullanmayanlara göre %135 oranında artmıştır ve yalnız yaşama, evsizlik gibi sosyal risk faktörleri %28 artmış gastrointestinal sistem(GİS) kanama riskiyle birliktedir.^[12, 13]

Çalışmamıza katılan hastaların 227'si evli, 73'ü bekar ya da duldu; 271'i ailesiyle kalıyor, 29'u yalnız yaşıyordu; 290'ı kendi işini kendisi görebilirken, 10'u yardıma ihtiyaç duyuyordu. Evli olanların %44.1'inin INR oranı efektif düzeyde iken, bekar veya dul olanların %39.7'sinin INR oranı efektif düzeyde saptanmıştır. Ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yalnız yaşama ve kendi işini görebilme değişkenlerinin frekans dağılımları nedeniyle INR etkinliğiyle ilişkilerine bakılamamıştır. Hastaların birçoğu kendi işini görebilmekteyken, Türk aile yapısı nedeniyle yine birçoğu yalnız yaşamamaktaydı. Çalışmamıza katılan hastaların eşlik eden psikiyatrik hastalıklarının ve madde bağımlılığının sorgulanmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

IN-RANGE (Results From the International Normalized Ratio Adherence and Genetics Study) çalışması ve yine başka bir çalışmada da eğitim seviyesi ile tedavi uyumu arasında zıt bir ilişki gösterilmiştir.^[14, 15] Kesin bir nedene

bağlanamamakla birlikte bu durum, aktif çalışan kişilerde ilacı almanın önüne geçebilecek günlük uğraşlarla açıklanmaya çalışılmıştır. Yüksek eğitim seviyesine sahip kişilerde ise bağımsız karar verebilme kabiliyetinin daha iyi olması ve klinisyenlere (daha az bilgili insanlara göre) daha düşük oranda güvenme gibi durumlarla açıklanmaya çalışılmıştır.

Bizim çalışmamızda katılımcıların 86'sı okur-yazar değildi. 172'si ilkokul, 22'si ortaokul, 20'si lise ve üstü mezunuydu. Okur-yazar olmayanların %34.9'unun INR oranı efektif düzeyde iken, ilkokul ve daha üstü eğitim düzeyine sahip olanların %46.3'ünün INR oranı efektif düzeydeydi. Ancak yine örneklemin homojen dağılım göstermemesi nedeniyle lise ve üstü eğitim düzeyiyle diğerleri arasındaki INR düzeyi farklılığı kıyaslanamamıştır.

Hastaların ne sıklıkta ve en son ne zaman INR kontrolü yaptırdığı araştırıldığında ise %51.3'lük büyük bir kısmın 4 haftada bir, %1.3'ünün 5 haftada bir ve üzerinde, %11'inin haftada bir, %22'sinin iki haftada bir, %14.3'ünün ise üç haftada bir INR düzeyine baktırdığı öğrenildi. Yine %39.3'lük bir kısmının en son 1 ay önce INR düzeyine baktırdığı belirlendi. INR'si efektif aralıkta olan katılımcılarla INR düzeyi efektif aralıkta olmayan katılımcılar arasında INR ölçümü yaptırma sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı.

İlaç uyumluluğunun en önemli olduğu tedaviler arasında varfarin başı çekmektedir. Öyle ki hasta uyumsuzluğu ya da herhangi bir sebeple hastanın takiplere gelemeyecek olması başlı başına bir tedavi kontrendikasyonudur. İyi birer alternatif gibi duran, monitorizasyon gerektirmeyen yeni oral antikoagülan (YOAK) tedavilerle yapılan bir çalışmada, YOAK tedavi uyumu varfarinden düşük saptanmıştır.^[16]

Öngörülemez antikoagülan etki, sık doz ayarı yapılması, monitorizasyon gerektirmesi, ilaç/gıda/herbal ürün vb. maddelerle etkileşmesi, yüksek hasta uyumu gerektirmesi, dar terapötik aralığı olması ve hayati olabilen yan etkilerinin olması günümüzde varfarin ile ilgili aşılammış sorunlardır. Çalışmamız sonucunda varfarin tedavisi başlanmış olan hastaların büyük bir kısmında etkin INR düzeylerine ulaşamadığı ve hasta uyumsuzluğunun altında yatan nedenin bu tedavi ve yan etkileri konusunda yeterli bilgiye sahip olmamaları olduğu düşünülmüştür. Bu konuda gerekli önlemlerin alınmasının ve özellikle hastaların bilgilendirilmesinin iyi yapılmasının, belirli aralıklarla kontrollere çağırılması ya da telefonla kolay ulaşılabilirliğin sağlanmasının, yan etkiler, ilaç ve besin etkileşimleri konusunda detaylı bilgilendirmenin yapılmasının, gerekirse görselliği ön planda tutan takip formlarının kullanılmasının, hastaların kayıt altına alınarak gerektiğinde telefonla aranarak kontrollerine çağırılmasının bu gibi uyumsuzlukları en alt seviyeye indireceği görüşündeyiz.

Açıklamalar

Etik Komite Onayı: Çalışma Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik Kurulu tarafından onaylandı. (Karar tarihi/numarası: 11.09.2012/169).

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – S.B.; Tasarım – S.B., N.D.; Kontrol – F.B.; Materyal – S.Y.Y.; Veri toplama ve/veya işleme – N.D., S.Y.Y., E.G.Ç., K.E.K.; Analiz ve/veya yorumlama – N.D., E.D., Y.A.Ö.; Kaynak taraması – N.D., A.Ç.; Yazan – N.D.; Kritik revizyon – Y.A.

Kaynaklar

1. Adalet K. Atriyal Fibrilasyon. In: Adalet K, editor. Klinik kardiyoloji tanı ve tedavi. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. p. 845.
2. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:383.
3. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-74.
4. Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003;169:293-8.
5. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest* 2006;129:1155-66.
6. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2689-96.
7. 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;116:651-6.
8. Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol* 2004;124:348-54.
9. Ellis RJ, Mayo MS, Bodensteiner DM. Ciprofloxacin-warfarin coagulopathy: a case series. *Am J Hematol* 2000;63:28-31.
10. Aidit S, Soh YC, Yap CS, Khan TM, Neoh CF, Shaharuddin S, et al. Effect of Standardized Warfarin Treatment Protocol on Anticoagulant Effect: Comparison of a Warfarin Medication Therapy Adherence Clinic with Usual Medical Care. *Front Pharmacol* 2017;8:637.
11. Orensky IA, Holdford DA. Predictors of noncompliance with warfarin therapy in an outpatient anticoagulation clinic. *Pharmacotherapy* 2005;25:1801-8.

12. Schauer DP, Moomaw CJ, Wess M, Webb T, Eckman MH. Psychosocial risk factors for adverse outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving warfarin. *J Gen Intern Med* 2005;20:1114–9.
13. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:203–12.
14. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, Cruess DG, Christie JD, Gross R, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:853–60.
15. Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: A case-control study. *Am J Med* 1997;103:11–7.
16. Wu S, Xie S, Xu Y, Que D, Yau TO, Wang L, et al. Persistence and outcomes of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Clin Nurs* 2019;28:1839–46.