

# Oral Antikoagulan Tedavi Seyrinde Kanama Komplikasyonu ile Gelen Hastaların Değerlendirilmesi

Murat Alay\*, Cengiz Demir\*\*, Murat Atmaca\*\*\*, Ramazan Esen\*\*, İmdat Dilek\*\*\*\*

## Özet

Warfarin dünyada en sık kullanılan oral antikoagülandır. En önemli komplikasyonu kanamadır. Bu çalışmada warfarin kullanan ve tedavi seyrinde kanama komplikasyonu ile hastanemize başvuran hastalar değerlendirilmiştir. Retrospektif olarak dizayn edilen çalışmaya 27'si bayan 33'u erkek olmak üzere toplam 60 hasta dâhil edildi. Hastalarda yaş, cinsiyet, warfarin kullanım süresi (ay), kullanım dozu (mg/gün), takip sıklığı (gün), birlikte kullandığı ilaçlar, kanama lokalizasyonu, verilen tedavi, kan replasman sayısı ve kanamanın kontrol altına alınma süresi ve ayrıca geliş İNR, PT, aPTT değerlerine bakıldı. Hastaların ortalama warfarin kullanım süresi  $21,8 \pm 32,4$  ay (0,5–156), ortalama İNR takip süresi  $37,7 \pm 66,8$  gün (3–390) idi. Hastaların warfarin kullanım nedenlerinin başında kalp kapak replasmanı gelmekteydi. Warfarin kullanım dozu ortalama 5,1 mg/gün idi ve en sık görülen kanama lokalizasyonu üst gastrointestinal sistemdi. Olguların 27 (% 44,5)'si majör kanama, 32 (% 55)'si minör kanama ile geldi ve 2 (% 3,3)'si fatal kanama nedeniyle kaybedildi. Ortalama geliş İNR, Hg, Htc değerleri ile kanama tipleri arasında yapılan karşılaştırılmada istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ( $p < 0,05$ ). Hastalara uygulanan tedavi şekli ve tedavi sonrası kanamayı kontrol altına alma süresi ile kanama tipleri arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Hastaların 45 (% 75)'i warfarinin etkisini artıran en az bir ilaç kullanıyordu. Hastaların 37 (% 61,7)'si İNR kontrolünü düzenli olarak yapmıştı. Çalışmamızda gelişen kanama komplikasyonunun warfarin kullanım süresi, yüksek İNR değeri ve warfarin dışı ilaç kullanımı ile ilişkili olduğu görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Warfarin, kanama

Tromboz, atheroskleroz ve farklı medikal ve cerrahi durumlarda oluşan önemli bir komplikasyondur. Arteriyel ve venöz trombozlar mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Günümüzde ölüm nedenlerin başında trombotik hastalıklar gelmektedir (1, 2). Patolojik kan pıhtısı oluşumunu engelleyici veya oluşmuş pıhtı ve pıhtının yol açtığı klinik sonuçları azaltmaya yönelik etkili birçok farmakolojik ajan bulunmaktadır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar antikoagulanlar, antitrombositler ilaçlar ve trombolitik ilaçlar olmak üzere üç grupta toplanmaktadırlar.

Warfarin dünya da en çok kullanılan oral antikoagülan olup vitamin K bağımlı pıhtılaştırma faktörlerini (II, VII, IX, X) ve vitamin K bağımlı koagülasyon inhibitörlerini (proteins C ve S) bloke eder. Uzun süreli oral antikoagülasyon için kullanılan warfarin karaciğerde metabolize olmaktadır. Kişiler arasında tedavi dozuna ait duyarlılık farkı warfarini inaktive eden karaciğerdeki sitokrom P-450 enzimindeki polimorfizme bağlıdır. Birçok ilaçla etkileşime girmesi nedeniyle warfarin alan kişiye bir ilaç eklenmesi ya da çıkarılması durumunda daha sık monitörize edilmelidir (3-7). Warfarinin en sık görülen ve en önemli yan etkisi kanamadır. Oral antikoagülan kullanımına bağlı kanama komplikasyonu insidansı literatürde % 0,8 –3,5 / hasta yılı arasında değişmektedir (8-11). Bu çalışmada bölgemizde warfarin kullanan ve kanama komplikasyonu ile hastanemize başvuran hastalarda tanımlayıcı özellikler, kanama lokalizasyonu ve türü, verilen tedavi ve tedavi sonrası kanamanın durma süresi retrospektif olarak değerlendirildi.

\*YYÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Van.

\*\*YYÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji AD, Van.

\*\*\*YYÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları AD, Van.

\*\*\*\*Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji AD, Ankara.

**Yazışma Adresi:** Dr. Cengiz Demir.

Y.Y.Ü Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD. Hematoloji AD Van.

E-mail: drcengizdemir@hotmail.com

Tablo 1. Hastaların genel tanımlayıcı istatistikler

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Stantart Sapma
Yaş	60	18	85	53.08	17.198
Kullanım süresi (ay)	60	0.3	156.0	21.896	32.4092
INR takip süresi (gün)	60	3	390	37.72	66.859
Geliş PT (sn)	60	17.30	300.00	93.6067	85.88138
Geliş İNR	60	1.39	50.00	13.4228	14.85748
Geliş aPTT (sn)	60	24.40	300.00	75.0383	55.33963
Hg (gr/dl)	60	3.60	16.60	9.3328	3.06954
Htc (%)	60	10.90	45.97	27.5475	8.89899

Tablo 2. Kanama türüne göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	Kanama türü												p
	Major kanama				Minor kanama				Fetal kanama				
	Ort	St. Sapma	Mak.	Min.	Ort	St. Sapma	Mak.	Min.	Ort	St. Sapma	Mak.	Min.	
Yaş	53.32	17.28	80	20	51.94	17.43	85	18	69.00	4.24	72	66	.401
Kullanım süresi(ay)	17.22	22.42	72	1	23.10	35.02	156	0	60.50	84.15	120	1	.045
INR takip süresi(gün)	55.36	98.68	390	3	23.45	19.61	90	4	52.50	53.03	90	15	.190
Geliş PT(sn)	139.38	103.54	300.00	29.60	58.34	48.85	236.00	17.30	103.30	88.67	166.00	40.60	.001
Geliş İNR	21.66	18.03	50.00	2.65	7.14	7.95	38.44	1.39	14.13	13.97	24.00	4.25	.001
Geliş PTT(sn)	86.50	45.13	183.00	24.40	60.90	46.54	277.00	30.50	165.00	190.92	300.00	30.00	.012
Hg(gr/dl)	8.04	2.42	12.00	4.10	10.64	2.84	16.60	3.85	3.89	.40	4.17	3.60	.000
Htc(%)	23.55	6.93	35.50	12.60	31.50	8.18	45.97	11.40	12.35	2.05	13.80	10.90	.000
MCV (fl)	81.61	5.96	90.30	70.50	83.00	6.13	97.00	69.90	86.00	25.46	104.00	68.00	.578

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Mart 2008-Mart 2009 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesine oral antikoagülan kullanan ve kanama komplikasyonu ile başvuran 27'si bayan 30'u erkek olmak üzere toplam 60 hasta dâhil edildi. Hastalarda yaş, cinsiyet, kullanım süresi (ay), kullanım dozu (mg/gün), takip sıklığı (gün), birlikte kullandığı ilaçlar, kanama lokalizasyonu, verilen tedavi, kan replasman sayısı ve kanamanın kontrol altına alınma süresine bakıldı.

Kanama türü major kanama ve minör kanama olarak gruplandırıldı. Major kanama grubuna kafa, göz ve batin içi kanama, retroperitonal ve intraabdominal kanama, perikardiyal kanama, invaziv işlem gerektirecek düzeyde kanama, sistolik basıncın 90 altına düşüren veya hemoglobinde 2 birim düşüklüğü sebep olan ve 3 üniteden fazla kan ürünü transfüzyonu gerektiren

gastrointestinal kanama ile gelen hastalar alındı. Bu kriterlerin dışındaki kanama ile gelen hastalar minör kanama grubuna alındı. Majör kanama ile gelen kanama nedeniyle kaybedilen hastalar fatal kanama olarak ayrı gruplandırıldı.

Hastalar İNR takibi düzenli ve düzensiz olarak iki gruba ayrıldı. İlk hafta 3 kez, ikinci hafta 2 kez, 4 hafta boyunca haftada bir, 2 ay 2 haftada bir ve sonra 4-6 hafta aralıkla İNR takibi yapan hastalar düzenli ve bunun dışında İNR takibi yapan hastalar düzensiz olarak sınıflandırıldı.

Warfarin dışında hastaların kullandıkları ilaçlar warfarinin etkisini artıran, azaltan ve etkisiz ilaçlar olarak sınıflandırıldı.

Hemogram fotometrik yöntemle, PT, İNR, aPTT ise clot based yöntem ile çalışıldı.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman korelasyon analizi, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise iki yönlü tablolarda Ki-kare testi yapıldı. Yapılan tüm istatistik analizlerde

anlamlılık düzeyi olarak % 5 alınmış ve hesaplamalar SPSS istatistik paket programında yürütülmüştür.

### Bulgular

Çalışmamıza 27'si bayan 33'ü erkek olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Hastaların 30'u kalp kapak replasmanı, 13'ü vasküler tromboz, 3'ü kardiyak tromboz, 13'ü atriyal fibrilasyon, ve 1'i pulmoner empoli nedeniyle warfarin kullanmaktaydı. Hastaların ortalama; yaş, warfarin kullanım süresi, İNR takip süresi, başvuru PT, İNR, aPTT, Hb, ve Htc değerleri tablo 1'de verilmiştir.

Hastalarımızda en sık üst gastrointestinal kanaması 20 (%33,3) görüldü. Bunu sırasıyla mukozal kanama 13 (%21,7), üriner sistem kanaması 8 (%13,3), batın içi kanama 6 (%10), vajinal kanama 6 (% 10), kafa içi kanama 3 (% 5), alt gastrointestinal kanaması 2 (%3,3), perikardiyal kanama 1 (%1,7) ve kas içi hematoma (% 1,7) takip etti.

Olguların 27 (%45)'si majör kanama, 33 (% 55)'ü minör kanama ile geldi. Majör kanamayla gelen hastalardan 2 (%3,3)'si fatal sonuçlandı. Majör kanamalı olgularda en sık görülen kanama yeri üst gastrointestinal sistem (n:11 (%44)) idi. Minör kanama ile kliniğimize başvuran hastalarda ise en sık görülen kanama yeri mukozal kanama 13 (%39,4) idi. Ortalama geliş Hg ve Htc değerleri kanama tipleri arasında karşılaştırıldığında Fatal kanamalı hasta grubu ile minör kanamalı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p <0,05). Olguların kanama türüne göre tanımlayıcı istatistikleri tablo-2 de gösterilmiştir.

Hastaların 37 (%61,7)'si İNR takiplerini düzenli olarak yaptırmıştı, 23 (%38,3)'ünün ise İNR takipleri düzensizdi. Hastaların geliş İNR değerlerine bakıldığında 11 (%19) 'i 0-2,9 arasında, 26 (%43)'si 3-10 arasında, 23 (%38) 'ü 10'nun üzerindeydi. İNR takibi düzenli hastaların %59 (22)'ü minör kanama, % 41 (15) 'i majör kanama ile gelirken İNR takibi düzensiz olan hastaların % 47 (11)'si minör kanama, % 53 (13)'ü ise majör kanama ile geldi. Ortalama geliş İNR değerleri kanama tipleri arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Fatal ve majör kanamayla gelen hastaların ortalama geliş İNR değeri minör kanamayla gelen hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p <0.05).

İNR takibi düzenli ve düzensiz gruplar sırasıyla %32,4 (12), %34,8 (8) en sık üst gastrointestinal kanama ile başvurdu. İNR değeri 0-2,9 arasında olan hastalarda en sık görülen kanama mukozal kanama (%54,5) iken İNR değeri 3-10 arasında ve 10'nun üstünde olan hastalarda ise

gastrointestinal kanama (sırasıyla %38,5, %30,4) idi.

Hastaların 45'i (%75) warfarinin etkisini artıran en az bir ilaç kullanıyordu. Warfarinin etkisini artıran ilaç kullanan hastaların 16 (%35,6) 'sı majör kanama, 27 (%60)'si minör kanama ile başvurdu. Warfarinin etkisini artıran ilaç kullanan hastaların 2 (%4,4)'si ölümle sonuçlandı. Kanama tipi grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Tedavide olguların tümünde oral antikoagulan kesildi. Olguların %21,7 (13) 'si yalnızca takip, %75 (45)'ine kan ürünü transfüzyonu (taze donmuş plazma, eritrosit, tam kan), %3,3 (2) 'üne kan ürünü transfüzyonu ve K vitamini tedavisi uygulandı. Toplam 240 ünite kan ürünü (124 ünite TDP, 48 ünite taze kan, 68 ünite eritrosit) transfüzyonu yapıldı. Hasta başına ortalama replasman sayısı 5,1 ünite (0-15) idi.

İNR takibi düzenli olan hastaların %73 (27)'ü kan ürünü transfüzyonu, %27 (10)'si yalnızca ilaç kesilerek tedavi edilirken, İNR takibi düzensiz olan hastaların %73,9 (7)'ü kan ürünü transfüzyonu, %8,7 (2)'si kan ürünü transfüzyonu ve K vitamini, % 17,4 (4)'ü yalnızca ilaç kesilerek tedavi edildi. Geliş İNR değeri 0-2,9 olan hastaların %63,6 (7)'sine, İNR değeri 3-10 arasında olan hastaların %73 (19)'üne, İNR değeri 10 > olan hastaların %78,3 (18)'üne tedavide kan ürünü transfüzyonu verildi.

Majör kanamalı hastaların %96 (24)'sine, minör kanamalı hastaların %60 (20)'ine tedavide kan ürünü transfüzyonu yapıldı. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı. (p <0,05).

Minör kanamalı hastaların %39,4 (13)'ü warfarin kesildikten sonra kanama duruncaya kadar sadece takip edildi. Majör kanamalı hastalara ortalama 6,9 (3-15) ünite, minör kanamalı hastalara ortalama 1,3 (1-4) ünite kan ürünü transfüzyonu yapıldı. Majör kanamayla gelen 2 hasta sırasıyla 11 ve 12 ünite kan ürünü transfüzyonu yapılmasına rağmen ölümle sonuçlandı.

Hastaların % 75 'ine tedavide taze donmuş plazma transfüzyonu yapıldı. Hastaların % 35'ine tedavide taze tam kan transfüzyonu yapıldı.

Kanamayı kontrol altına alma süresi majör kanamalı hastalarda ortalama 3 gün (2-7), minör kanamalı hastalarda ortalama 1,5 gün (0-4) idi. Majör ve minör kanamaların kontrolü için geçen ortalama zaman arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p <0,05)

Özellikler arasında ilişki olup olmadığını saptamak için yapılan korelasyon analizinde: yaş ile ortalama PT değeri (r=0.27,p<0.05) arasında,

Tablo 3. Özellikler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları

	Yaş	WKS	TS	PT	İNR	aPTT	Hg	Htc	RS	KKS
Yaş	1									
Warfarin kullanım süresi(WKS)	.111	1								
Takib süresi (TS)	.083	.666**	1							
PT	.278*	-.087	.117	1						
İNR	.243	-.049	.129	.990**	1					
aPTT	.122	-.131	.071	.827**	.830*	1.				
Hg	.049	-.032	-.320*	.229	-.241	-.122	1			
Htc	.049	.001	-.287*	.221	-.233	-.124	.992*	1		
Replasman sayısı (RS)	.058	-.002	.180	.486**	.516*	.347**	.545*	.557*	1	
Kanamayı kontrol altına alma süresi (KKS)	.032	-.015	.012	.395**	.410*	.292*	-.255	.274*	.721**	1

\* :p&lt;0.05. \*\*: p&lt;0.01

İNR takip süresi ile ortalama geliş Hg(r=0.32,p<0.05) ve Htc(r=0,28,p<0.05) arasında, ortalama İNR değerinin tedavide verilen kan replasman sayısı(r=0.4,p<0.01) ve kanamayı kontrol altına alma süresi(r=0,395,p<0.01) arasında anlamlı bir korelasyon saptandı (Tablo 3).

### Tartışma

Esas kullanım amacı tromboembolik olayları önlemek olan warfarinin en sık görülen ve en önemli yan etkisi kanamadır. Oral antikoagülan kullanımına bağlı kanama komplikasyonu insidansı literatürde %0,8–3,5 /hasta yılı arasında değişmektedir (8-11). Kanama komplikasyonu ile yaş arasındaki ilişki tam olarak açık değildir. Kanama komplikasyonunun 80 yaşın üzerindeki hastalarda arttığını gösteren yada 40 yaşından sonraki her bir dekatta önemli artış gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur (12-13). Yapılan bazı çalışmalarda minör kanama komplikasyonu kadınlarda daha sık görülmüştür (13). Yaptığımız çalışmada kanama komplikasyonlarının görülme yaşı ve tipi ile cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Warfarin kullanımına bağlı olarak gelişen kanama komplikasyonlarının bildirildiği büyük hasta gruplarını içeren bir çok çalışmada majör kanamaların odağı gastrointestinal sistem olarak belirtilmiştir. Bu hasta gruplarında warfarin için en önemli kullanım endikasyonu olarak da venöz tromboembolizm ve non-iskemik kalp hastalığı

gösterilmiştir (14-15). Benzer şekilde çalışmamızda en sık saptadığımız kanama yeri üst gastrointestinal sistemdi ve olgularımızın warfarin kullanım nedenlerinin başında kalp kapak replasmanı ve vasküler tromboz gelmekteydi.

Bir çok çalışmada kümülatif majör kanama insidansının warfarin kullanım süresi arttıkça, artığı gösterilmiştir (16-17). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama warfarin kullanım süresi minör kanamalılarda, majör kanamalılarda ve fatal kanamalılarda sırasıyla 23,1 ay, 17,2 ay ve 60,5 ay idi. Ortalama warfarin kullanım süresi ile kanama tipleri arasında yapılan karşılaştırma istatistiksel açıdan anlamlıydı (p <0.05).

İNR'deki artış kanama riskini artırmaktadır (18). Çalışmamızdaki majör ve fatal kanama grubunun ortama İNR değeri minör kanama grubuna oranla daha yüksekti.

Warfarinin etkisini artıran ilaç kullanımı kanama riskini artıran diğer önemli bir faktördür (19-20). Çalışmamızda olguların %75'i NSAİ, antiagregan, sefalosporinleri veya metronidazol gibi warfarinin etkisini artıran en az bir ilaç kullanıyordu. Warfarinin etkisini arttıran en az bir ilaç kullanan hastaların 16'sı majör kanama, 27'si minör kanama ile başvurdu. Kanama komplikasyonu ile kaybedilen iki hastada warfarinin etkisini arttıran ilaç kullanıyordu.

Oral antikoagülan kullanan ve minör kanama komplikasyonu ile başvuran hastalara K vitamin 2–5 mg oral, sc, iv veya 6–12 saat arayla INR

takibi ve gerektiğinde kan ürünü transfüzyonu önerilirken, majör kanama ile gelen hastalara 2–4 ünite TDP veya TDP ile birlikte 2–5 mg vitamin K sc veya iv tedavisi verilmesi önerilmektedir (7,21). Bizim çalışmamızda olguların tümünde öncelikle oral antikoagulan kesildi. Minör kanamalı hastaların %39,4'ü (13) warfarin kesildikten sonra kanama duruncaya kadar sadece takip edildi. Majör kanamalı hastalara ortalama 6,96 (3-15) ünite, minör kanamalı hastalara ortalama 1,3 (1-4) ünite kan ürünü transfüzyonu yapıldı. INR 'si yüksek olan veya majör kanama ile başvuran hastaların transfüzyon ihtiyacı daha fazlaydı ve kanamanın kontrol altına alınması için gereken süre daha uzundu.

Sonuç olarak; çalışmamızda gelişen kanama komplikasyonlarının warfarin kullanım süresi, yüksek İNR değeri ve warfarin dışı ilaç kullanımı ile ilişkili olduğu görüldü.

### Evaluation of patients complicated with bleeding during oral anticoagulant therapy

#### Abstract

*Warfarin is the most commonly used oral anticoagulant around the world. The most important complication of warfarin is bleeding. This study was conducted to evaluate the patients admitted to our hospital with bleeding complications during the course of warfarin therapy. Sixty patients (27 female, 30 male) were enrolled into this retrospective study. The patients were evaluated according to their age, gender, duration of the therapy (months), the doses (mg/day), follow-up periods, co-administered drugs, bleeding localization, treatments, amount of blood transfusions, duration of bleeding, and PT, INR and aPTT. Mean duration of anticoagulant use was 21.8 ± 32.4 months (0.5–156), mean INR follow-up duration of was 37.7 ± 66.8 (3–390) days. The most common indication of warfarin was cardiac valve replacement. Mean warfarin dose was 5.1 mg/day. The most frequent bleeding localization was upper gastrointestinal tract. Twenty seven (44.5%) of the patients had major bleeding, and 32 (55%) had minor bleeding. Two patients (3.3%) died due to fatal bleeding. INR, Hb and Htc levels at the admission, types of treatment modalities and duration of bleeding were different among bleeding types (p<0.05). Forty five patients (75%) had been using at least one other drug in addition to warfarin. Thirty seven (61.7%) of the patients had their regular INR checks. In this study we found that the bleeding complications of warfarin were associated with the duration of treatment, high INR and concomitant drug use.*

**Key words:** Warfarin, bleeding

### Kaynaklar

1. Fareed J, Hoppensteadt DA, Bick RL. An update on heparins at the beginning of the newmillenium. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:5-21.
2. Hoffman Mionroe DM. A cell-based model ofhemostasis. *Tromb Haemost* 2001; 85:958-965.
3. Kern WF. Hemostasis and thrombosis, PDQ Hematology, 2002 BC. Decker Inc. Hamilton London, chapter 20; p 381-429.
4. Schulman S. Oral anticoagulation. *Williams Hematology*, 2001, Part X, Chapter 132; p 1777-1792.
5. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001; 119:344-370.
6. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119:8-21.
7. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119:22-38.
8. Duncan JM, Cooley DA, Reul GJ, Ott DA, Hallman GL, Frazier OH, et al. Durability and low thrombogenicity of the St. Jude Medical valve at 5-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1986; 42:500-505.
9. Fernandez J, Laub GW, Adkins MS, Anderson WA, Chen C, Bailey BM, et al. Early and late-phase events after valve replacement with the St. Jude Medical prosthesis in 1200 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:394-406.
10. Kratz JM, Crawford FA Jr, Sade RM, Crumbley AJ, Stroud MR. St. Jude prosthesis for aortic and mitral valve replacement: a ten-year experience. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:462-468.
11. Arom KV, Nicoloff DM, Kersten TE, Northrup WF 3rd, Lindsay WG, Emery RW. Ten years' experience with the St. Jude Medical valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:831-837.
12. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med*. 1997; 126:660-661.
13. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153:1557-1562.
14. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993; 95:315-328.

15. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348:423-428.
16. Kucher N, Castellanos LR, Quiroz R, Koo S, Fanikos J, Goldhaber SZ. Time trends in warfarin-associated hemorrhage. *Am J Cardiol* 2004; 94:403-406.
17. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87:144-152.
18. 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.
19. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002; 325:828-831.
20. Oden A, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002; 325:1073-1075.
21. Pekçelen Yüksel. Tromboz ve antitrombotik tedavi. Nobel Tıp Kitapevleri, Klinik Hematoloji 2003; 22:393-404.