

T.C.
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

**VARFARİN KULLANAN HASTALARDA YEŞİL
YAPRAKLI SEBZE TÜKETİM SIKLIĞI İLE VİTAMİN
K1/K2 VE INR DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Selin GÜLTEKİN

İstanbul
Nisan-2021

T.C.
İSTANBUL SABAHATTİN ZAİM ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK BİLİM DALI

VARFARİN KULLANAN HASTALARDA YEŞİL YAPRAKLI
SEBZE TÜKETİM SIKLIĞI İLE VİTAMİN K1/K2 VE INR
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Selin GÜLTEKİN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nilgün IŞIKSAÇAN

İstanbul
Nisan-2021

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğüne,

Bu çalışma, jürimiz tarafından Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Nilgün IŞIKSAÇAN (İmza)

Üye: Doç Dr. Jale ÇATAK (İmza)

Üye: Doç Dr. Mustafa YAMAN (İmza)

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Ali GÜNEŞ

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Yüksek lisans tezi olarak hazırladığım “**Varfarin Kullanan Hastalarda Yeşil Yapraklı Sebze Tüketim Sıklığı ile Vitamin K1/K2 ve INR düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**” adlı çalışmanın öneri aşamasından sonuçlandığı aşamaya kadar geçen süreçte bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle uyduğumu, tez içindeki tüm bilgileri bilimsel ahlak ve gelenek çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığımı, bu çalışmamda doğrudan veya dolaylı olarak yaptığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu beyan ederim.

Selin GÜLTEKİN

ÖN SÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana kılavuz olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Nilgün IŞIKSAÇAN'a, araştırmalarımaya yardımcı olan değerli bölüm başkanımız Doç. Dr. Mustafa YAMAN'a, tüm katkılarından dolayı değerli hocam Uzm. Dr. Dilay KARABULUT'a, tezimin her aşamasında yanımda olan sevgili meslektaşım Berrin BALDAŞ'a ve hayatımın her anında bana destek olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Selin GÜLTEKİN
İstanbul-2021

ÖZET

VARFARİN KULLANAN HASTALARDA YEŞİL YAPRAKLI SEBZE TÜKETİM SIKLIĞI İLE VİTAMİN K1/K2 ve INR DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Selin GÜLTEKİN

Yüksek Lisans, Beslenme ve Diyetetik

Tez danışmanı: Doç. Dr. Nilgün IŞIKSAÇAN

Nisan-2021,59 Sayfa

Bu çalışmanın amacı, K vitamini antagonisti olarak bilinen Varfarin kullanan bireylerde, Varfarin ile etkileşebilecek ilaç veya besinlerin kullanımıyla beraber INR düzeylerindeki değişikliklerin belirlenmesidir. Çalışma evrenini 01.02.2019-01.07-2019 tarihleri arasında Kardiyoloji kliniğine başvuran Varfarin kullanan hastalar oluşturmuştur. Araştırmamızda örneklem seçimine gidilmemiştir. 166 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara demografik özellikler, hastalığıyla ilgili tedavi olma durumu, INR takip sıklığı, yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı ve kabuklu kuruyemiş tüketim sıklıklarını içeren 14 soruluk bir anket uygulanmıştır. Hastalardan alınan kan örneklerinde, PT-INR analizi yapılmış ve sonucunda INR süreleri raporlanmıştır. Plazma örneklerinden K1/K2 vitamini analizi yapılmış ve raporlanmıştır. Varfarinin, K vitamini antagonisti olması sebebiyle K vitamini içeriği zengin olan besinlerle etkileşime girdiği bilinmektedir. Çalışmamızda Varfarin kullanıp K vitamini açısından zengin beslenen hastaların INR değerleri ve diğer demografik özellikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Varfarin, K Vitamini, INR, Yeşil Yapraklı Sebze

ABSTRACT
EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE
CONSUMPTION OF GREEN LEAF VEGETABLES AND
VITAMIN K1 / K2 and INR LEVELS IN PATIENTS USING
WARFARIN

Selin GÜLTEKİN

Master, Nutrition and Dietetic

Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Nilgün İŞIKSAÇAN

April-2021,59 Pages

The aim of this study is to determine the changes in INR levels in individuals using the warfarin drug, known as a vitamin K antagonist, with the use of drugs or foods that may interact with Warfarin. The population of the study consisted of the patients who applied to the Cardiology clinic between 01.02.2019-01.07-2019 using Warfarin. No sample selection was made in our study. 166 patients were included in the study. A questionnaire consisting of 14 questions was applied to the patients, including demographic characteristics, treatment status for the disease, frequency of INR follow-up, frequency of consumption of green leafy vegetables and consumption of nuts. PT-INR analysis was performed in the blood samples taken from the patients, and as a result, the INR times were reported. Vitamin K1 / K2 analysis was performed from plasma samples and reported. Since warfarin is a vitamin K antagonist, it is known that it interacts with foods rich in vitamin K content. In our study, no significant relationship was found between the INR values and other demographic characteristics of the patient who used warfarin and fed rich in vitamin K.

Key Words: Warfarin, Vitamin K, INR, Green Leaf Vegetables

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ.....	ii
ÖN SÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR.....	x
BİRİNCİ BÖLÜM	
GİRİŞ	1
İKİNCİ BÖLÜM	
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Varfarin	3
2.1.2. Varfarin Kullanımına Etki Eden Durumlar	4
2.1.2.1. Varfarin İlaç Etkileşimi.....	4
2.2.2.2. Varfarin Besin Etkileşimi.....	5
2.1.2.3. Varfarin ve Üzerinde Çalışılan Bazı Besinlerin Etkileşimi	6
2.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Varfarin ilişkisi.....	7
2.2.1. Venöz Tromboemboli ve Antikoagülan ilişkisi.....	8
2.2.2. Protez Kalp Kapağı ve Antikoagülan İlişkisi	9
2.2.3. Atriyal Fibrilasyon Embolik İnme ve Antikoagülan İlişkisi	10
2.3. Protrombin Zamanı ve INR.....	11
2.4. K Vitamininin Tarihçesi ve Fizyolojisi.....	12
2.4.1. K vitamini Türleri ve Fonksiyonları	12

2.4.2. K Vitamini ve Koagülasyon Faktörleri İlişkisi.....	15
---	----

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ.....	17
3.1. Materyal Metot.....	17
3.1.1. Araştırmanın Amacı ve Türü	17
3.1.2. Çalışmanın Onayı	17
3.1.3. Araştırmanın Yeri	17
3.1.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	17
3.1.5. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	17
3.1.5.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	18
3.1.6. Veri Toplama Araçları	18
3.2. Analiz	18
3.2.1. PT-INR Analizi.....	19
3.2.2. K1 K2 Vitamini Analizi.....	20
3.2.3. Örneğin Hazırlanması	21
3.2.4. Analizin Yapılışı ve HPLC Koşulları	22

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA BULGULARI.....	23
---------------------------------	-----------

BEŞİNCİ BÖLÜM

TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRME	31
5.1. Genel Değerlendirme ve Tartışma	31
SONUÇ.....	36
KAYNAKÇA	37
EKLER.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	49

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.4.1: Bazı Besinlerin K1 Vitamini İçerikleri.....	14
Tablo 4.1: Demografik Özelliklerin Dağılımı.....	23
Tablo 4.2: Hastalıkların Dağılımı	24
Tablo 4.3: Katılımcıların Özelliklerine Göre Dağılımı.....	24
Tablo 4.4: Katılımcıların Besin Tüketim Sıklıklarına Göre Dağılımı	25
Tablo 4.5: Katılımcıların Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı	26
Tablo 4.6: Katılımcıların INR Düzeyleri ve Etkileyen Etmenlere Göre Dağılımı	26
Tablo 4.7: Yeşil Yapraklı Sebze ve Kabuklu Kuruyemiş Tüketim Sıklığı ile BMI, INR, KI VİT, K2 VİT, Varfarin Kullanma Süresi İlişkisi	28
Tablo 4.8: INR Düzeyi ile BMI, KI VİT, K2 VİT, Varfarin Kullanma Süresi İlişkisi	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

İKİNCİ BÖLÜM

Şekil 2.1: Varfarin Kimyasal Yapısı	4
Şekil 2.2: Kalp Hastalıklarının Yıllara Göre Değişimi	8
Şekil 2.3: K Vitaminlerinin Kimyasal Yapısı	13

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

Şekil 3.1: K ₁ Vitamin Standardı HPLC Kromatogramı	22
Şekil 3.2: K ₂ Vitamin Standardı HPLC Kromatogramı	22

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

Şekil 4.1: Yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı dağılımı	27
Şekil 4.2: Kabuklu kuruyemiş tüketim sıklığı dağılımı	27
Şekil 4.3: Yeşil Yapraklı Sebze ve Kabuklu Kuruyemiş Tüketim Sıklığı ile BMI, INR, KI VİT, K2 VİT, Varfarin Kullanma Süresi İlişkisi	28
Şekil 4.4: Yeşil Yapraklı Sebze Tüketim Sıklığı (Gün) İle Olguların INR Düzeyleri İlişkisi.....	29

KISALTMALAR

- AF : Atriyal Fibrilasyon
AHA : Amerikan Kalp Derneği
ED : Acil Servisi
g-GK : Gamma Glutamil Karboksilaz
Gla : g-karboksi Glutamat
Glu : Glutamik Asit
INR : Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
Mİ : Miyokard İnfarktüsü
OAC : Oral Antikoagölan
PT : Protrombin Zamanı
TE : Trombolik Olay
TTR : Terapötik Aralık
TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu
VF : Ventriküler Fibrilasyon
VK : K Vitamini
VKA : K Vitamini Antagonisti
VT : Ventriküler Taşikardi
VTE : Venöz Tromboembolizm
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

BİRİNCİ BÖLÜM

GİRİŞ

Beslenme durumu ve diyet bir ilacın etkinliğinde önemli rol oynamaktadır. İlaç kullanırken tüketilen besinler ve diyetin örüntüsü kullanılan ilacın etkisini hızlandırır yavaşlatır veya tamamen etkisinin kaybolmasına neden olabilir. Besinler ilaçları etkisiz duruma getirebilen birçok doğal ve yapay kimyasal bileşenleri içermektedir. Bu sebeple birçok etken ilaçların biyoyararlanımını etkileyebilir. İlaçların farmokinetik (emilim, dağıtım, metabolizma ve eliminasyon) ve farmodinamikleri (antikoagülan etki) değişebilir.

Varfarin, venöz tromboembolizm (VTE), atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında trombotik olayların (TE) önlenmesi ve mekanik kalp kapakçığı gibi majör cerrahi operasyon geçiren hastaların tedavisi için kılavuz olarak önerilen ilaçlardandır (M. Pirmohamed, 2018). Varfarin tedavisinin ana dezavantajlarından biri dar terapötik indeksi olmasıdır yani ilacın etkin dozundan toksik dozuna geçmesi daha kolaydır. Buna bağlı olarak, kanama komplikasyonlarını veya TE'leri önlemek için tedavinin etkinliği büyük ölçüde doz yönetimine bağlıdır (Iung, 2014). Varfarin tedavisinin izlenmesi, standartlaştırılmış bir laboratuvar ölçümü olan Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) kullanılarak gerçekleştirilir. Protrombin zamanı INR değeri birçok endikasyon için 2.0 ile 3.0 arasında kalması hedeflenmektedir (Rubin, 2003). Varfarinin güvenli ve etkili kullanımı için PT-INR laboratuvar değerlerinin ve doz ayarlamalarının sık sık izlenmesi gereklidir (Jacobs, 2008). Dar terapötik indeksli ilaç kullanımında doz aralığının biraz bile aşılması toksik etkilere sebep olabilmektedir ve bu durum ilaç alımındaki sınırlamaları beraberinde getirmektedir (Aşçı, 2016). Varfarin gibi K vitamini antagonistlerinin (VKA) oral antikoagülasyon tedavisi, 60 yıldan fazla bir süredir birincil ve ikincil bakımda kullanılmaktadır ve hastalarda hem kısa hem de uzun vadeli etkileri iyi bilinmektedir (RH. Gorp, 2015). Varfarin ve gıda etkileşimi farklı şekillerde gözlemlenebilir. Bunlar; K vitamininden çok zengin diyetle beslenme sonucunda oluşan geçici varfarin direnci, zengin K vitamini içerikli diyetle bağlı düşük varfarin etkisi, K vitamini açısından fakir diyetle beslenme sonucunda yüksek varfarin etkisi olarak gruplandırılabilir (Göz, 2006).

K1 vitamini diyetinde bulunan K vitamininin baskın şeklidir (Schurgers, 2000). K1 ağırlıklı olarak yeşil sebzelerde ve bitki klorofillerinde bulunurken, K2 bakteriler tarafından sentezlenir (M. Bentley, 1982) ve öncelikle bakterilerin üretim sürecinin bir parçası olduğu gıdalarda bulunur (Shearer, 2017; Booth, 2017). Herhangi bir bitki, özellikle bitkinin bileşenleri varfarin ile aynı indüklenbilir karaciğer enzim yollarını etkileyebiliyorsa, varfarin gibi dar bir terapötik indekse sahip ilaçlarla etkileşim potansiyeline sahip olabilir (Greenblatt, 2005).

Bu çalışmada İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğinde takip edilen varfarin kullanan hastaların, demografik özelliklerinin, tedaviye uyumlarının ve varfarin metabolizmasını etkileyebilecek besin ve ilaç etkileşimlerinin etkilerini araştırmak hedeflenmiştir.

İKİNCİ BÖLÜM

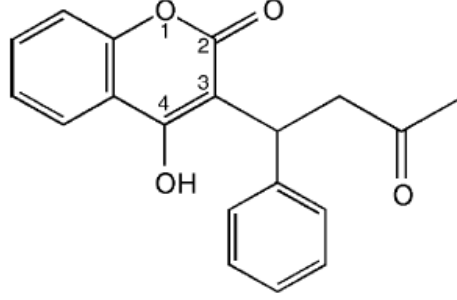
GENEL BİLGİLER

2.1.Varfarin

Kumarin bazlı bir oral antikoagülan olan Varfarin, 1940'lerde kullanılmaya başlanmış tromboembolik hastalıklar için kullanılan birincil oral antikoagülan ilaç olmuştur ve 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde oldukça sık reçete edilen 13. İlaç olarak belirlenmiştir (Booth, 1999). Etkisini K vitamininin olağan yapım yıkımını bozarak göstermekte olup bu etkinin tam verimle gözlemlenebilmesi için en az 48- 72 saat gerekmektedir. K vitamini karaciğerde protrombin yapılmasında görevlidir ve glutamik asidin karboksilasyonunu sağlar. Protrombin kandaki pıhtılaşma faktörüdür. VKA alındığı durumda kandaki protrombin azalır (Baysal, 2011) K vitamininin etkisini bozduğu için VKA'lar arasında yer almaktadır. Sodyum tuzu halinde kullanılmakta olup biyoyararlanımı neredeyse %100 dür. Safra salgısı yardımıyla gastrointestinal sistemden emilmekte olup plazmada %99 oranında albümine bağlanır, bu sebeple renal eliminasyonu yani böbrekteki kan ve idrar arasındaki alışverişi yavaştır. Plazma yarılanmasını ($t_{1/2}$) 36 saatte tamamlar (Hirsh, 2003). Varfarinin; derin ven trombozu, atriyal fibrilasyon, protez kalp kapağı veya miyokard enfarktüsü yaşayan hastalarda trombolitik olayların önlenmesinde kullanımı yaygındır. İlaç, R ve S- enantiyomerlerinin rasemik bir karışımı özelliğindedir. Karaciğerde; başlıca CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP1A2 ve CYP3A4 olmak üzere sitokrom P450 (CYP) izozimleri tarafından metabolize edilir.

Varfarinin; karaciğerdeki II, VII, IX ve X olan K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerini inhibe ettiği bilinmektedir (J. Ansell, 2008). Hastaların verilen Varfarin dozu ve bu doza verdikleri yanıtlar bağlamında büyük ölçüde değişiklikler gözlenmektedir. Aşırı kanama durumu sıklıkla tespit edilmekte olup bazı zamanlarda inme gibi çeşitli istenmeyen sonuçlarla karşılaşabilmektedir (Hirsh, 2003). Varfarin tedavisinde sonuçlar yaş, ırk, vücut kütlesi, INR kontrolü, günlük alınan doz, diyet alışkanlıkları ve varfarinle beraber eş zamanlı kullanılan diğer ilaçların etkileri gibi çeşitli faktörlere derinden bağlıdır (Hylek, 2001). Toksik dozunun etkin dozuna bölünmesiyle dar bir aralık bulunur yani dar terapötik etkisi vardır. Bu nedenle varfarin tedavisinde INR kullanımıyla yakından takip ve buna göre doz ayarlamaları önem taşır. Varfarin ile ilişkili karşılaşılan ana yan etki

kanama durumudur. Varfarin, yan etkiler yoluyla hastaneye yatışa sebep olan ilaçlar listesinde de üçüncü sırada bulunmaktadır (Pirmohamed, 2004).



Şekil 2.1: Varfarin Kimyasal Yapısı

Kaynak: (Stehle, 2008)

2.1.2. Varfarin Kullanımına Etki Eden Durumlar

2.1.2.1. Varfarin İlaç Etkileşimi

Varfarin ile olumsuz etkileşime girip etkisini azaltan ilaç ve gıdalar olduğu gibi, aynı zamanda varfarin etkisini kuvvetlendirdiği bilinen çok sayıda ilaç ve gıda vardır.

Diyetle aşırı miktarda K vitamini alımı, yaş, beden kütlesi, vücut yüzey alanı, cinsiyet, bağırsak ortamına etki gösteren antibiyotikler, hastalık durumları gibi etmenler varfarine karşı duyarlılığı genetik polimorfizmler kadar etkiler (Miao, 2007).

Önemli kronik hastalıkla mücadele eden, beslenme durumu yetersiz ve birden fazla ilaç kullanan insanlarda, belirli bir ilacın kullanımının, hastanın öyküsünde var olan pıhtılaşma durumu üzerindeki etkisini izole edebilmesi zordur. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin bağırsak florasını değiştirerek Varfarin'in etkisini güçlendirdikleri ve vücudun K vitamini sentez yeteneğini azaltıcı etki yaptığı bilinmektedir. Bununla birlikte, bu faktörün yetersiz beslenen veya malabsorbsiyonu olanlar hariç çoğu hasta için klinik olarak anlamlı olması olanaksızdır (Gericke, 1993).

Ek olarak albüminin, varfarinin etki ettiği plazma proteinlerine ve diğer proteinlere bağlanan maddelerle etkileşim içinde olduğu söylenebilir. Bu tür etkileşimlerin klinik önemi tartışmalı olmakla beraber etkisi genellikle geçicidir (Greenblatt, 2005).

Varfarin ile birlikte verilen ve trombositlerin işlevini bozan herhangi bir ilaç (örn. Asetilsalisilik Asit, Klopidoğrel, NSAID'ler) PT-INR'yi etkilemeden kanama riskini

artırabilir. Buna ek olarak Aspirin ve NSAID'ler de aynı reaksiyonu gösterirler (Howard, 2002). Aynı reaksiyonu göstermeyen örneğin östrojenler gibi ilaçlar tromboz riskini arttırmakta olup varfarin alan hastalarda kullanımları dikkatle değerlendirilmelidir.

2.2.2.2. Varfarin Besin Etkileşimi

Varfarin'in metabolizması ve etki mekanizması nedeniyle diyetle alınan K vitamini kronik oral antikoagülan tedavi alan hastalarda önemlidir. Beslenme biçimindeki vitamin K oranına bağlı olarak INR seviyelerinde dalgalanmalar gözlemlenebilmekte olup daha da önemlisi, bu hastalarda hayatı tehdit edici kanama veya trombozlar görülebilmektedir (Booth, 1999).

Bir diğer adı filokinon olan Vitamin K1'in 1-10 mg/gün dozunda kullanımı Varfarin'in etkisini bloke edebilmektedir (S. Booth, 1999). En yüksek filokinon içeriği (400-700µg/100g), fotosentetik dokularla bilinen ilişkisinden dolayı yeşil yapraklı sebzelerde bulunur. Sonra gelen kaynakları 50–200µg / 100 g aralığında filokinon içeren bazı bitkisel yağlardır (örn. Soya fasulyesi, kolza tohumu ve zeytinyağı). Yer fıstığı, mısır, hindistancevizi, ayçiçeği ve aspir yağı gibi diğer bitkisel yağlar, 1-10 µg / 100 g aralığında çok daha düşük filokinon içeriğine sahiptir. Meyveler, tahıllar ve süt ürünleri gibi farklı gıda kategorileri 1-10 µg / 100 g aralığında filokinon içeriğiyle etkileşime girmek için yetersizdir (Shearer, 1996).

Shetty ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 500 µg filokinonun Varfarin metabolizmasını bozduğunu kanıtlamıştır (Shetty, 1992). Her ne kadar diyetle alınması gereken K vitamini miktarı konusunda yeterli bilgi olmasa da, Varfarin tedavisi alan hastalarda 65-80 µg/gün dozunda filokinon alımı önerilmektedir (Booth, 1999)

Filokinon içeriği yüksek olan bitkilerin, tazelik durumu ve klorofil miktarıyla doğru orantıda artış göstermekte olup sebzelerin yetiştiği bölgedeki yağış miktarı, güneş ışığı ve toprak yapısı bu oranları etkilemektedir. Buna karşın; sebzeleri dondurmamak, kaynatmak, buharda veya mikrodalgada pişirmek filokinon oranlarını değiştirmemektedir (Booth, 1999).

Bitkisel yağlardaki K vitamini miktarı güneş ışığı veya floresan ışıkta 48 saatte %50-95 oranında düşüş göstermektedir. Bu tür yağlardan yapılmış salata sosları, margarinler ve mayonez gibi gıdalarda filokinon açısından artış gözlenebilir (Booth, 1999).

Varfarin kullanan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, diyetle alınan K vitamini miktarındaki değişimlerin INR değerine etki eden ilk faktör olduğu bildirilmiştir (Franco, 2004). Varfarin kullanan hastalar üzerinde yapılan bir diğer çalışmadaki sonuç ise filokinon oranının yüksek olduğu bilinen Brüksel lahanasının, INR düzeyi üzerine olumsuz etki gösterdiği (Pedersen, 1991).

Bu çalışmaların tersi yönünde yapılan çalışmalar da mevcut olmakta olup Karlson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, diyetin bir öğününde filokinon içeriği yüksek bir gıda tüketmenin, protrombin süresinde değişikliğe sebep olmadığını gösterilmesi örnek verilebilir (Karlson, 1986).

Daha düşük uluslararası normalleştirilmiş oranla gösterildiği gibi protein açısından yüksek bir diyetin uygulanması, büyük olasılıkla serum albümin seviyesindeki artışa veya varfarinin eliminasyonunda rol alan CYP enzimlerinin aktivitesini indüklemesine bağlı olarak Varfarin'in antikoagülan etkisini azaltır (Tan, 2020).

2.1.2.3. Varfarin ve Üzerinde Çalışılan Bazı Besinlerin Etkileşimi

Greylfurt ve greylfurt suyunda bulunan bazı bileşenlerin örneğin furanokumarinlerin, CYP3A4 aktivitesini inhibe ettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Guo, 2004). Bu etkileşimle ilgili sadece birkaç PT-INR veya minör hematoma vakası bulunmaktadır (Ge, 2014). Yeşil çay ile Varfarin arasındaki etkileşimi araştıran ve yüksek dozlarda tüketildiğinde PT-INR'yi belirgin şekilde azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada yeşil çay tüketiminin PT-INR değerini 3.8'den 1.4'e kadar düşürdüğü bildirilmiştir (Chan, 2011). Bununla beraber, yeşil çayın filokinon içeriğinin minimum olmasından dolayı ılımlı tüketiminin antikoagülan tedaviyi etkilemesi beklenmemektedir (S. Booth, 1995). Papatya, gastrik rahatsızlık ve nezle gibi durumlarda bitkisel bir tedavi olarak kullanılmaktadır. İn vitro olarak CYP1A2'yi inhibe ettiği bilinmektedir ve yapılan bir çalışmada, varfarin tedavisi olan 70 yaşındaki bir kadın hastada aşırı miktarda papatya tüketimiyle beraber, ciddi kanama komplikasyonları görülmüştür (Rodriguez, 2008). Mango içeriğinde bulunan yüksek retinol CYP2C19

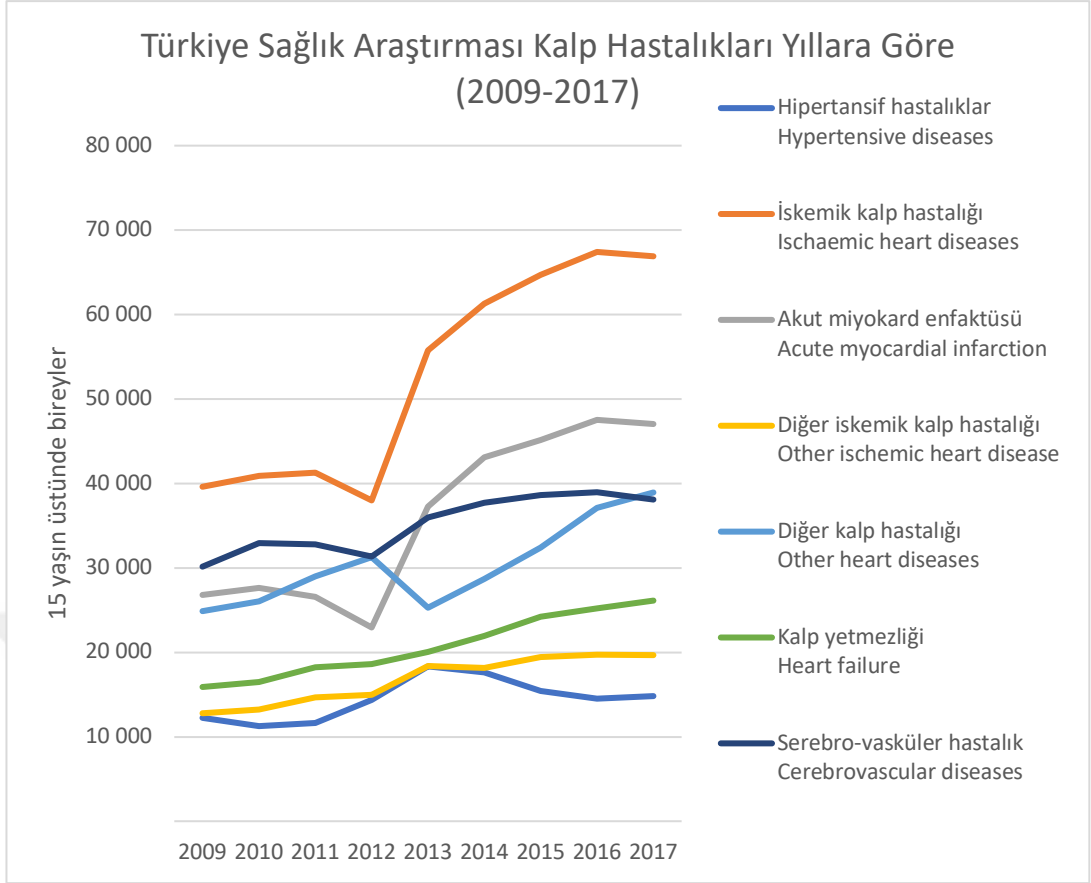
inhibitörü olarak görev yapar (A. Izzo, 2005). Varfarin tedavisi alırken az miktarda tüketilen mangodan kaynaklı PT-INR değerlerinde artış görülebilir (Izzo, 2005). Bazı vakalarda, kıvılcık suyu tüketiminin ve varfarinin beraber kullanılmasının PT-INR düzeyinde artışa sebep olduğu ve buna bağılı olarak kanamaların geliştiğı gözlenmiştir (Suvarna, 2003). Kıvılcık suyu az miktarda K vitamini içerir. Küçük klinik çalışmalar günlük ortalama kıvılcık suyu tüketimini (240-280 mL / gün) CYP2C9 ve 3A4 aktivitesini, değıştirdiğini düşündürmektedir fakat PT-INR seviyesinde etkisi çok azdır (Li, 2006).

K1 vitamini haricinde herhangi bir besinin, CYP2C9 aktivitesinin modülasyonu yoluyla varfarin ile ciddi ölçüde etkileşime girdiğini gösteren ikna edici bir kanıt yoktur (Schmidt, 2002).

2.2. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Varfarin ilişkisi

Kardiyovasküler Hastalıklar kaynaklı ölüm nedenleri arasında iki önemli ana başlık öne çıkmaktadır. İlki, ortalama ölüm yaşının son otuz yılda artış göstermesidir. Diğer başlık ise, Kardiyovasküler Hastalık sebepli ölümlerin başında gelen sebepler koroner kalp hastalıkları ve inme iken, kalp yetmezliğı gibi diğer hastalıklarında son yıllarda artış göstermesidir (Blacher, 2016).

Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) ölüm verileri, toplam ölümlerin içinde kalp hastalıklarının payının gittikçe artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Kalp hastalıkları 1989'da yüzde 40, 1993'te yüzde 45 (DİE, 2001), 2009'da yüzde 40 (TÜİK, 2009) ve 2013'te yüzde 39,6, 2014 yılında yüzde 40,4 (TÜİK, 2014) ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır.



Şekil 2.2: Kalp Hastalıklarının Yıllara Göre Değişimi

Varfarin, K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX, X ve protein Z'nin oluşumunu inhibe ederek kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde en yaygın kullanılan oral antikoagülandır (Janetzky, 1997; Wallin, 2004).

Oral antikoagülanlardan olan varfarinin çeşitli hastalık durumlarında klinik etkinlikleri birçok çalışmada ortaya konmuştur.

Bu grup ilaçlar; Akut miyokard enfarktüsünde (Mİ), Protez kalp kapağı veya atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sistemik embolide, koruyucu olarak etkilidir (Hirsh, 2003).

2.2.1. Venöz Tromboemboli ve Antikoagülan ilişkisi

Venöz tromboemboli (VTE), proksimal derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) kavramlarını içermektedir. Erkeklerde 100.000'de 114 ve kadınlarda 100.000'de 105 görülme oranı ile VTE, en sık görülen üçüncü kardiyovasküler hastalıktır (Heit, 2008). Geçici faktörlere (cerrahi müdahaleler, gebelik, hormon

tedavisi gibi) bağlı venöz tromboembolisi olan hastalar için 3 ay süren antikoagölan tedavisi önerilir (Konstantinides, 2014)

Fakat tekrarlı olan VTE sık görölmektedir ve antikoagölasyon tedavisinin uzun süreli olmasının emboli riskinde azalış sağlayabileceği düşünölmür. Aksi takdirde, tromboz kontrol altına alınamadıysa (idiyopatik) veya geçici olmayan bir risk faktörü ile ilişkili ise tekrarlama riski daha yüksek olduğundan en az 6 aylık varfarin tedavisi önerilmektedir. (Deitelzweig, 2000).

Kabul edilebilir düşük idiyopatik riski olan VTE hastaları için 2.0- 3.0 INR aralığında en az 2 yıllık tedavi süresi önerilmektedir (Konstantinides, 2014).

Yaşam boyu varfarin tedavisi şunları içermektedir: İki veya daha fazla tekrarlayan VTE, kanıtlanmış idiyopatik VTE, hiper pıhtılaşma bozuklukları ve devam eden altta yatan risk faktörleri (kanseri gibi) (Hirsh,2001).

2.2.2. Protez Kalp Kapağı ve Antikoagölan İlişkisi

Mitral kalp kapak replasmanı her yıl dünya çapında birkaç yüz bin hastaya uygulanmaktadır (Sun, 2009). Mitral kalp kapakçıkları biyoprotezlerden daha dayanıklıdır, ancak daha trombojeniktir. Bu nedenle, mekanik kalp kapakçığı olan hastalarda, tromboz ve sistemik emboli riski fazlasıyla yüksek olduğundan, VKA'ı uzun süreli oral antikoagölan tedavi önerilmektedir (Whitlock, 2012).

K vitamini antagonistlerinin kullanımı, mekanik kalp kapakçığı olan hastalarda tromboembolik komplikasyonlara karşı en iyi korumayı sağlar, ancak besinler, alkol ve ilaçlar alımlarında kısıtlamalar ve ömür boyu pıhtılaşmanın izlenmesini gerektirir (Cannegieter, 1995)

Daha yüksek trombotik riskli vakalarda, Avrupa ve Amerikan kılavuzları, mitral kapak replasmanı veya aort kapak replasmanında tromboembolizmi önlemek için ek aspirin takviyesini de önermektedir (Nishimura, 2017). Bununla birlikte, öneriler 1990'dan önce farklı bir protez kalp kapakçığı popölasyonu üzerinde yapılan az sayıda çalışmaya dayanmaktadır (Labaf, 2016). Hedef INR aralığında olmayan vakalarda, istenmeyen sonuçların ciddi derecede arttığı görölmektedir. Terapötik aralıkta (TTR) zaman yüzdesi olarak ifade edilen antikoagölasyon kalitesi, tedavi sırasında görölebilecek kanama durumlarıyla yakından ilişkilidir (Cannegieter, 1995; Hylek, 1996). Bunlara ek olarak Butchart ve arkadaşlarının yaptığı bir

çalışmada yüksek antikoagülasyon doz değişikliğinin mekanik kapak replasmanından sonra hastaların yaşamına devam etme oranında azalma olduğunun bir göstergesi olarak bildirilmiştir (Butchart, 2002).

2.2.3. Atriyal Fibrilasyon Embolik İnme ve Antikoagülan İlişkisi

Atriyal fibrilasyon (AF), klinik olarak en önemli kardiyak aritmidir ve iskemik inme için ciddi bir risk faktörü olarak görülür (Wolf, 1991).

AF prevelansı, kalp yetmezliği, mitral kalp replasmanı gibi komorbiditeleri olan yetişkin hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, tahmini %3 olarak bulunmuştur (Bjorck, 2013).

AF embolik inmenin önde gelen sebeplerindendir ve inme riskinin 5 kat artmasıyla ilişkilidir (Atzema, 2015). AF ile ilişkili inme, üç iskemik inmeden birinde görülür ve diğer sebeplerle oluşan inmeden daha yüksek oranda mortaliteye sebep olur (Yiin, 2018; Lin, 2011; Marini, 2005). Varfarin tedavisi, atriyal fibrilasyona bağlı tromboembolizm riskini önemli ölçüde azaltır, ancak aynı zamanda kanama riskini artırır (AFI, 1994).

Oral antikoagülanların (OAC) kullanımının AF hastalarında görülebilecek inme riskini yaklaşık üçte iki oranında azaltabileceği bilinmektedir, ancak OAC'ların klinik uygulamada %50'den daha az oranda kullanıldığı görülmüştür (Hart, 2007; Hsu, 2016). Akut iskemik inme geçiren AF hastalarında, inmeden önceki antikoagülan kullanma prevelansının yetersiz olduğu bulunmuştur (Xian, 2017). Amerikan Kalp Derneği (AHA) 2014'te inme önleme yönergeleri, Acil Servisi'nin (ED) yeni başlayan AF'li hastaları tanımlamak, komorbiditelere bağlı olarak antikoagülasyon başlatmak için önemli bir yer olduğunu bildirmiştir (Meschia, 2014)

2020 yılında yapılan güncel bir çalışmada, ED'den taburcu edilen, gözlem amacıyla hastane yatışında olan veya bir hastane servisine başvuran AF'li hastalar için OAC'ların reçete edilme durumları karşılaştırılmıştır. Hastanede yatarak tedavi gören hastaların, doğrudan ED'den taburcu edilenlere kıyasla OAC reçetesi alma oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. ED'de AF'li hastaların ve OAC'ların reçete edilme oranlarının belirlenmesinin, AF ile ilişkili inme yükünü azaltmak için oldukça önemli olduğu sonucuna varılmıştır (Hua, 2020)

2.3. Protrombin Zamanı ve INR

Protrombin zamanı (PT), klinik uygulamada hastaların pıhtılaşma durumunu değerlendirmek için sıklıkla kullanılan kan testlerinden biridir. PT, II, V, VII ve X faktörlerinin eksikliklerini ve düşük fibrinojen konsantrasyonlarını tespit etmek için kullanılır (Levy, 2014). PT, bir hastanın plazma örneğine tromboplastin (doku faktörü, kalsiyum ve fosfolipit karışımı) ilave edildikten sonra plazmanın pıhtılaşma süresinin saniye cinsinden ölçülmesiyle elde edilir (Levy, 2014). Aynı plazmayı kullanırken bile farklı PT sonuçları verebilen birçok farklı tromboplastin reaktif preparatı mevcuttur. Bu değişkenlik nedeniyle, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) INR'yi tanıtmıştır ve PT sonuçları standart raporlama formatı haline gelmiştir (Besselaar, 2010). INR, hastanın PT'sinin, WHO tarafından geliştirilen uluslararası bir referans tromboplastin reaktifi kullanılarak elde edilen bir kontrol PT değerine bölünmesi sonucunda bulunur (Levy, 2014; Besselaar, 2010).

Karaciğer hastalığı veya karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluk pıhtılaşma faktörlerinin azalmasına yol açar. Pıhtılaşma faktörlerinin üretiminin azalma durumu kolay morarmaya sebebiyet veren uzun süreli PT görülmesine neden olabilir (Barsellona, 2017)

K vitamini eksikliği, II, VII, IX ve X faktörlerinde azalmaya ve PT'nin uzamasına sebep olacaktır. Düşük K vitamini seviyelerine yol açabilecek potansiyel nedenler arasında yetersiz beslenme, uzun süreli antibiyotik kullanımı ve yağ emilimindeki bozukluklar örnek olarak gösterilebilir (Kamal, 2007).

Farklı tesisler ya da reaktifler kullandığından PT için referans aralıkları laboratuvara göre farklılık göstermektedir. Bununla birlikte, çoğu laboratuvarında PT için normal aralık 10-13 saniye olarak belirtilir (Winter, 2017). Sağlıklı bir birey için normal INR değeri 1.1 ya da daha düşüktür ve OAC kullanan çoğu hasta için terapötik aralık 2.0-3.0 olarak belirlenmiştir (Barsellona, 2017) Hastalar için artmış bir PT / INR değeri, kanamayı önlemek için ilaç dozu ayarlaması gerektiğini gösterebilmektedir. Bazı kaynaklarda farklı hastalıklar için farklı hedef INR değerleri belirlenmiştir. Varfarinin antikoagülan etkisini belirlemek için, VTE ve AF hastalarını 2.0-3.0 INR hedef aralığında tutmak istenirken mirtal kalp kapakçığı olan hastaları 2.5-3.5 hedef aralığında tutarak yakından izlenmelidir (Iung, 2014).

2.4. K Vitamininin Tarihçesi ve Fizyolojisi

VK'nın insan fizyolojisindeki rolü, ilk kez 1929'da Danimarkalı bilim insanı Henrik Dam tarafından tavukları az kolesterolü bir diyetle beslediği bir deney çalışması yaparken ortaya atılmıştır (Ferland, 2012). Dam, tavukları kolesterol eklenmiş diyetle tekrar beslemesine rağmen, başlayan kanamayı durduramamış ve bilinmeyen bir bileşiğin besinlerden ekstrakte edilmesi gerektiği sonucuna varmıştır (Ferland, 2012). Bu varsayımsal bileşiğin pıhtılaşmadan sorumlu olduğunu düşündü ve ona "pıhtılaşma vitamini" adını verdi. K harfinin bu vitamene atfedilme sebebi ise Dam'ın çalışmasının, "Koagulationsvitamin" adıyla adlandırıldığı bir Alman dergisinde yayınlanmasıdır. Dam'ın konu üzerindeki çalışmaları, aktif bileşiğin A, D ve E'den farklı olan yağda çözünen farklı bir vitamin olduğunu göstermiştir (Ferland, 2012).

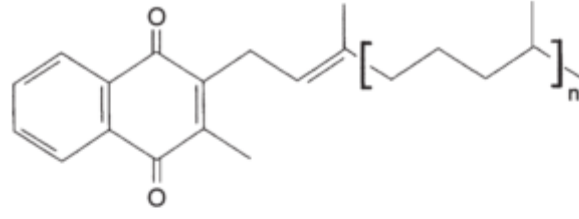
Başlangıçta, VK'nın yeşil yapraklı sebzelerde ve bazı hayvansal gıdalarda olduğu düşünülmüyordu. Sonrasında yapılan çalışmalarda, bakterilerin etkisi ile doğrulanan balık ununun antihemorajik aktiviteye sahip olduğu bulundu ve bakteriyel etkinin VK üretiminde rol oynayabileceği ortaya atıldı (Doisy, 1940). 1939'da VK1 ve VK2 sırasıyla yonca yaprağı ve çürümüş balıklardan elde edilmiştir (Doisy, 1940). Bununla beraber, VK'nın kesin fonksiyonunun ortaya çıkarılması 1974'e kadar sürmüştür (Nelsestuen, 1974).

2.4.1. K vitamini Türleri ve Fonksiyonları

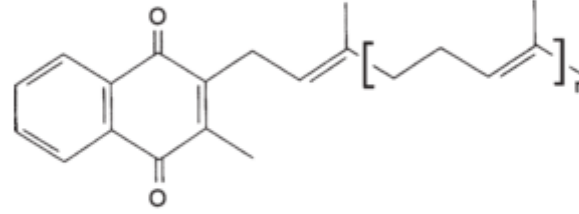
K vitamini ailesi, K1, K2 ve K3 olarak üç türden oluşur.

K3 vitamini bir diğer adıyla menadion, yağda çözünen çok sayıda molekülden oluşur ve sentetik kökenlidir (Fuquay, 2011).

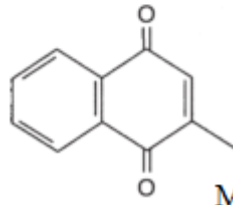
Doğal olarak, K vitamini iki vitamin olarak ortaya çıkar: K1 vitamini (filokinon) ve K2 vitamini (menakinon). K1, yeşil yapraklı sebzelerin kloroplastında doğal olarak bulunur ve yapısı, 2-metil-3-fetil-1,4- naftokinon şeklindedir (Combs, 2012). K2 çoğunlukla doymamış izoprenil tortusundan oluşan yan zincirlerinin uzunluğu açısından farklılık gösteren birkaç alt tipte bulunur ve gastrointestinal sistemde bulunan bakteriler tarafından sentezlenir (Shearer, 2000).



Filokinon



Menakinon



Menadion

Şekil 2.3: K Vitaminlerinin Kimyasal Yapısı

Kaynak: (Combs, 2012)

K2 için, şu anda resmi bir referans günlük alımı (RDI) mevcut değildir. Bununla birlikte, K2'nin kardiyovasküler hastalık (CVD), kemik metabolizması, kronik böbrek hastalığı ve belirli kanserlerde sağlığın iyileştirilmesi üzerindeki etkileri son yıllarda araştırmaya tabi tutulmuştur (Halder, 2019).

K1 vitamini diyetle bulunan K vitamininin baskın şeklidir (L.J. Schurgers, 2000). K2 vitamini hayvan karaciğeri ve bazı fermente ürünler gibi bakterilerin üretim sürecinin bir parçası olduğu bazı besinlerde bulunur (Shearer, 2017; Booth, 2017). K1'in başlıca kaynakları ıspanak, lahanadır ve diyet K1'in emilimi tereyağı veya yağların varlığında artar. Yapraklı yeşilliklerin ötesinde, K1 avokado, kivi ve üzüm gibi meyvelerde de bulunabilir (Dismore, 2003).

Tablo 2.4.1: Bazı Besinlerin K1 Vitamini İçerikleri

Besin	K1 vitamini içeriği (µg / 100 g)
Nane	1090,5 µg
Ebegümece	804,2 µg
Lahana, kara	713,0 µg
Rezene, kök, sap	482,6 µg
Pazı	431,9 µg
Isırgan	429,0 µg
Ispanak	426,0 µg
Tere	410,4 µg
Dereotu	407,4 µg
Roka	383,7 µg
Maydanoz	376,0 µg
Ispanak	336,4 µg
Semizotu	303,4 µg
Lahana, brüksel	190,7 µg
Marul, kıvırcık, salata	136,8 µg
Börülce	126,3 µg
Sarımsak, kök, sap	122,2 µg
Kereviz, kök	115,6 µg
Brokoli	110,8 µg
Marul, uzun yapraklı	108,1 µg
Soğan, taze, kök, sap	92,0 µg
Bakla	90,9 µg
Lahana, beyaz, baş	82,6 µg
Marul, iceberg	68,6 µg
Kuşkonmaz	62,9 µg
Bamya	61,7 µg
Pırasa	60,8 µg
Fasulye	53,3 µg

Bilinen ana K2 kaynakları fermente gıda, et ve süt ürünleridir (Marles, 2017). Soya fasulyesinin *Bacillus natto* ile fermentasyonu, en yüksek K2 içeriğini, özellikle MK-7'yi (321 ng/ g K1 ve 10.985 ng/ g K2) içeren bir Japon yemeği olan Natto'yu üretir (Schurgers, 2007). Süt ürünleri, diyetteki en zengin ikinci K2 kaynağıdır. Sert peynirlerin en yüksek miktarda menakinon olduğu düşünülmektedir. K2'nin diğer kayda değer kaynakları tavuk eti, yumurta sarısı, lahana turşusu, sığır eti ve somon balığıdır (Marles, 2017).

Vitamin K1 bir diğer adıyla filokinonun 1-10 mg/gün dozunda kullanımı varfarinin etkisini bloke eder (Booth, 1999). Shetty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 500 µg filokinonun varfarin metabolizmasını bozduğunu göstermiştir (Shetty, 1992). Her ne kadar diyetle alınması gereken K vitamini miktarı konusunda yeterli bilgi olmasa da, varfarin tedavisi alan hastalarda 65-80 µg/gün dozunda filokinon alımı önerilmektedir (Booth, 1999).

2.4.2. K Vitamini ve Koagülasyon Faktörleri İlişkisi

K vitaminine bağlı koagülasyon faktörleri olarak adlandırılan faktör II (FII), faktör VII (FVII), faktör IX (FIX) ve faktör X (FX) karaciğerde sentezlenen serin proteaz yapısında proteinlerdir. İçerdikleri glutamik asit (Glu) rezidülerinin karboksillenerek (CO₂ eklenerek) g-karboksi glutamata (Gla) dönüşmesi bu faktörlerin pıhtılaşma sürecinde işlev görebilmeleri açısından son derece önemlidir (Furie, 1999). Nitekim, Gla rezidüleri kalsiyum varlığında, faktörlerin endotel ve trombosit yüzeyindeki fosfolipidlere bağlanmasını sağlar (Furie, 1990). K vitamini söz konusu karboksilasyon tepkimesini katalize eden ve gamma glutamil karboksilaz (g-GK) adı verilen enzimin kofaktörüdür. Diğer bir deyiş ile K vitamini FII, FVII, FIX ve FX'un sentezlenmesinde değil, sentezlenme sonrası işlev görür şekle değişmesinde (posttranslasyonel modifikasyon) rol oynamaktadır.

K vitaminine bağlı koagülasyon faktörlerinin kalıtsal eksikliği, K vitamini döngüsünde yer alan iki enzimin (g-GK, VKOR) genetik defektleri sonucu ortaya çıkan ve otozomal çekinik olarak kalıtılan nadir bir durumdur (Oldenburg, 2000). 1991 yılında izole edilen g-GK geni 2. kromozom üzerinde yer alır (Kuo,1995). Bu gende K vitaminine bağlı koagülasyon faktör eksikliğine yol açtığı bildirilen birçok nokta mutasyonu tanımlanmıştır. VKOR'yi kodlayan gen 2004 yılında 16. kromozom üzerinde izole edilmiştir (Li, 2004). Günümüzde, K vitaminine bağlı

koagülasyon faktör eksikliği ile sonuçlandığı gösterilen tek bir VKOR mutasyonu (tek nukleotid substitusyonu, 292C>T) bildirilmiştir. Tanımlanmış diğer VKOR mutasyonları bir K vitamini antagonisti olan varfarin direnci ile ilişkilendirilmiştir (Rost, 2004). Etyolojik sınıflama kolaylığı açısından g-GK ve VKOR'nin genetik defektleri sonucu gelişen K vitaminine bağlı koagülasyon faktör eksiklikleri sırasıyla tip I ve tip II olarak adlandırılmıştır. Her iki tipte de, enzim disfonksiyonu koagülasyon faktörlerinin karboksilasyonunun ve dolayısıyla etkinliklerinin azalmasına yol açar.



ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA YÖNTEMİ

3.1. Materyal Metot

3.1.1. Araştırmanın Amacı ve Türü

Bu çalışmada varfarin kullanan hastaların beslenme bilgi düzeyleri ve bazı özellikleri araştırılmıştır. Bu araştırmanın amacı varfarin kullanan hastaların tedaviye uyumları, yaş, boy, ağırlık, hastalık, INR sıklığı gibi demografik değişkenleri varfarin kullanım nedenlerine göre karşılaştırmak, K vitamini içeriği yüksek besinlerin tüketim sıklığı ile INR düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Bu çalışma klinik bir çalışmadır.

3.1.2. Çalışmanın Onayı

Bu araştırma için İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmanın yapılmasında etik açıdan sakınca olmadığına dair onay alınmıştır (2019/08).

3.1.3. Araştırmanın Yeri

Çalışma İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğinde yapılmıştır. Alınan örnekler İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi laboratuvarında analiz edilmiştir.

3.1.4. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışma evrenini 01.02.2019-01.07-2019 Kardiyoloji kliniğine başvuran varfarin kullanan hastalar oluşturmuştur. Araştırmamızda örneklem seçimine gidilmemiş olup tüm evrene ulaşmak hedeflenmiştir. Hastaların sık kontrollere gelmesi ve sürekli aynı hastaların başvurması nedeniyle 166 hastaya ulaşılmıştır.

3.1.5. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

- Antikoagülan ilaç kullanan kadın ve erkekler

- 18 yaşın üzerinde olan hastalar
- Türkçe bilen hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar
- Sağlık durumu anket çalışması yapmaya elverişli olan hastalar

3.1.5.1. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaşın altında olan hastalar
- Gebe hastalar
- Psikolojik hastalığı olan hastalar
- Türkçe bilmeyen hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

3.1.6. Veri Toplama Araçları

Araştırmanın verileri literatür tarayarak ve Antikoagülasyon Bilgi Değerlendirme (AKA) anketinden faydalanarak oluşturduğumuz anket formu uygulanarak toplanmıştır. Anketin ilk bölümünü yaş, boy, ağırlık, INR düzeyi, kronik hastalık öyküsü, ilaç kullanım öyküsü, varfarin kullanım nedeni, varfarin kullanım süresi, INR sıklık takibini sorgulayan 14 soru oluşturmaktadır.

İkinci bölümde, K vitamini içerikleri yüksek olan besinlerin tüketim sıklıkları alınmıştır. Verilen cevaplar, araştırmacı tarafından bilgisayar ortamında toplanarak 15 soru üzerinden değerlendirilmiştir.

Verilerin Değerlendirilmesi Antikoagülan tedaviyi izlemede kullandığımız laboratuvar testi INR' dir. Varfarin tedavi endikasyonlarına göre INR için önerilen terapötik aralık farklılık göstermektedir. Mekanik prostetik kapak endikasyonu ile varfarin kullanan hastalarda INR için önerilen terapötik aralık 2,5 - 3,5, diğer endikasyonlarda ise 2,0 - 3,0 olarak kabul edilmiştir.

3.2. Analiz

Veriler SPSS 22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programıyla analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Örneklem grubunun bağımsız değişkenler açısından normal dağılıp dağılmadığını anlamak için Kolmogorov

Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri yapılmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişkilerdeki-kare testi (Fisher, Pearson, Contunity Correction) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ ve $p < 0,001$ olarak kabul edilmiştir.

Anket Formu

Ad Soyad:

Yaş:

Boy:

Kilo:

Ne kadar süredir varfarin kullanıyorsunuz:

Hastalığınız nedir:

Neden dolayı ilaç kullanıyorsunuz:

INR düzeyleri hangi sıklıkla takip ediliyor:

K Vitamini düzeyi:

INR düzeyi hangi aralıkta:

Kullandığınız diğer ilaçlar nelerdir:

Bu ilaca bağlı tedavi oldunuz mu?

Her gün	Haftada 4-5 kez	Haftada 1-2 kez	15 günde bir	Ayda bir	Hiç
---------	-----------------	-----------------	--------------	----------	-----

Yeşil yapraklı sebzeleri hangi sıklıkta tüketirsiniz?

Kabuklu kuruyemişleri hangi sıklıkta tüketirsiniz?

3.2.1. PT-INR Analizi

Testlerin doğruluğunu ve kesinliğini izlemek için iç kalite kontrol ve harici kalite güvencesi uygulanır. Tüm venöz kan örnekleri venipunktür yöntemi ile toplandı ve 2 saat içerisinde çalışıldı. Protrombin zamanı ölçümü, kan örnekleri 0.105 mol / L trisodyum sitrat içeren test tüplerine toplandı. Örnekler 2000g'de 15 dakika santrifüj edildi. Tüm analitik prosedürler koagülasyon analizöründe (Beijing Suceeder Technology Inc. Çin) gerçekleştirildi ve reaktifler üreticinin protokolüne göre kullanıldı. Elde edilen INR sonuçları raporlandı ve VK1 ve VK2 analizi için $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de saklandı. PT, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 0.2 mL doku ekstrakt tromboplastinin varlığında plazmanın pıhtılaşma süresidir (0.1 mL). INR, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

***INR (PTtest / PTnormal)ISI

(ISI, PT ölçümünü gerçekleştirmek için yerel laboratuvarında kullanılan tromboplastinin Uluslararası Duyarlılık İndeksini gösterir.)

3.2.2. K1 K2 Vitamini Analizi

İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi laboratuvarında analiz edilmiş ve K1 K2 vitamin tayini yapılmıştır.

Analiz için kullanılan kimyasallar;

K₁ vitamini standardı, K₂ vitamini standardı, Çinko klorid, n-Hekzan, Metanol, Di-klorometan, Lipaz, Çinko tozu, Potasyum dihidrojen fosfat, Sodyum asetat.

Kullanılan malzemeler ve cihazlar;

Analitik kolon (Hypersil H5ODS, 5 µm, C18, 4.6x25 cm), Ön kolon (Çinko metal tozu ile doldurulur. Yaklaşık 2 g çinko tozu ile 10 cm uzunluğundaki çelik kolon iyice sıkıştırılarak doldurulur.), Analitik terazi (± 0.0001 g hassasiyette), Ultrasonik su banyosu, Santrifüj, Manyetik karıştırıcı, Vorteks, Blender, pH metre, Alüminyum folyo, Azot gazı(%99.999 saflıkta), Kapaklı test tüpler, Santrifüj tüpleri, Balon joje, amber, Mezür, 0.45 µm PTFE filtre, Süzme sistemi ve 0.22 µ filtre, cam malzemeler.

K1 standardının hazırlanması;

Çinko Klorid-Asetat Çözeltisi: 50 ml'lik balon joje içerisine 13.7 g çinko klorid koyulur, üstüne 4.2 g sodyum asetat ve 3.0 ml asetik asit eklenmektedir, hacim metanol ile tamamlanmıştır. Yapılan çözelti manyetik karıştırıcıda 15 dakika boyunca karıştırılmıştır.

Standart K₁ Vitamini Stok Çözeltisi (1000 µg/ml): 100 mg K₁ vitamini standardından 100 ml'lik balon jojeye tartılır, üzerine 20 ml metanol eklenir, ultrasonik su banyosu kullanılarak çözünme sağlanır, hacim metanol ile tamamlanır. Hazırlanan standart çözeltisi -20 °C'de altı ay saklanabilir.

Stok Standart K₁ Vitamini Çözeltisi (I) (50 µg/ml): 100 ml'lik balon joje içine, 5 ml K₁ vitamini stok çözeltisinden alınır ve hacim metanol ile tamamlanır. Hazırlanan standart çözeltisi -20°C'de altı ay saklanabilir.

Stok Standart K₁ Vitamini Çözeltisi (II) (2.5 µg/ml): 100 ml'lik balon joje içine, K₁ vitamini stok standart çözeltisi (I)'den 5 ml stok alınır ve hacim metanol ile tamamlanır. Hazırlanan standart çözeltisi -20 °C'de altı ay saklanabilir.

K2 standardının hazırlanması;

Çinko Klorid-Asetat Çözeltisi: 50 ml'lik balon joje içine 13.7 g çinko klorid konur, üzerine 4.2 g sodyum asetat ve 3.0 ml asetik asit eklenir, hacim metanol ile tamamlanır. Hazırlanan çözelti manyetik karıştırıcıda 15 dakika karıştırılır.

Fosfat Tampon Çözeltisi: 500 ml'lik balon joje içine 54.0 g potasyum dihidrojen fosfat tartılır, deiyonize su ile hacimine tamamlanır. Potasyum hidroksit ile çözeltinin pH değeri 8'e ayarlanır.

Standart K₂ Vitamini Stok Çözeltisi (1000 µg/ml): 100 mg K₂ vitamini standardından 100 ml'lik balon jöjeye tartılır, üzerine 20 ml metanol eklenir, ultrasonik su banyosu kullanılarak çözünme sağlanır, hacim metanol ile tamamlanır. Hazırlanan standart çözeltisi -20 °C'de altı ay saklanabilir.

Stok Standart K₂ Vitamini Çözeltisi (I) (50 µg/ml): 100 ml'lik balon joje içine, 5 ml K₂ vitamini stok çözeltisinden alınır ve hacim metanol ile tamamlanır. Hazırlanan standart çözeltisi -20 °C'de altı ay saklanabilir.

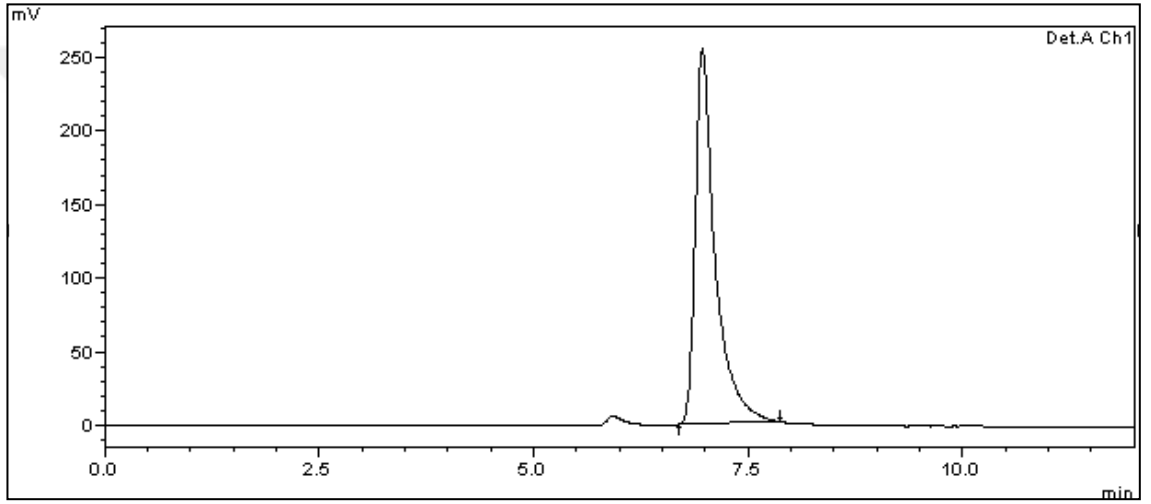
3.2.3. Örneğin Hazırlanması

0.5 ml kan örneği, 50 ml'lik tüpe alındı, üstüne 5 ml 40 °C'deki deiyonize, 5 ml fosfat tamponu, 1 g lipaz enzimi eklendi, 5 dakika vorteksle karıştırıldı ve 37 °C'deki çalkalamalı su banyosunda iki saat bekletildi. Örnek, su banyosundan alındı, oda sıcaklığına gelmesi için bekletildi, üstüne 5 ml alkol karışımı (etanol,metanol) (95:5) ilave edildi ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrası örneğin üstüne 1 g potasyum karbonat eklendi, 1 dakika vorteks ile karıştırıldı, üstüne 15 ml hekzan ilave edildi ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj yapıldı. Tüpün üstündeki fazdan (hekzan) 5 ml bir deney tüpüne alındı ve azot gazı altında uçurulma işlemi yapıldı. Tüpün çeperindeki kalıntı 2 ml metanol ile çözüldürüldü, 45 µm filtreden süzülerek HPLC'ye enjekte edildi.

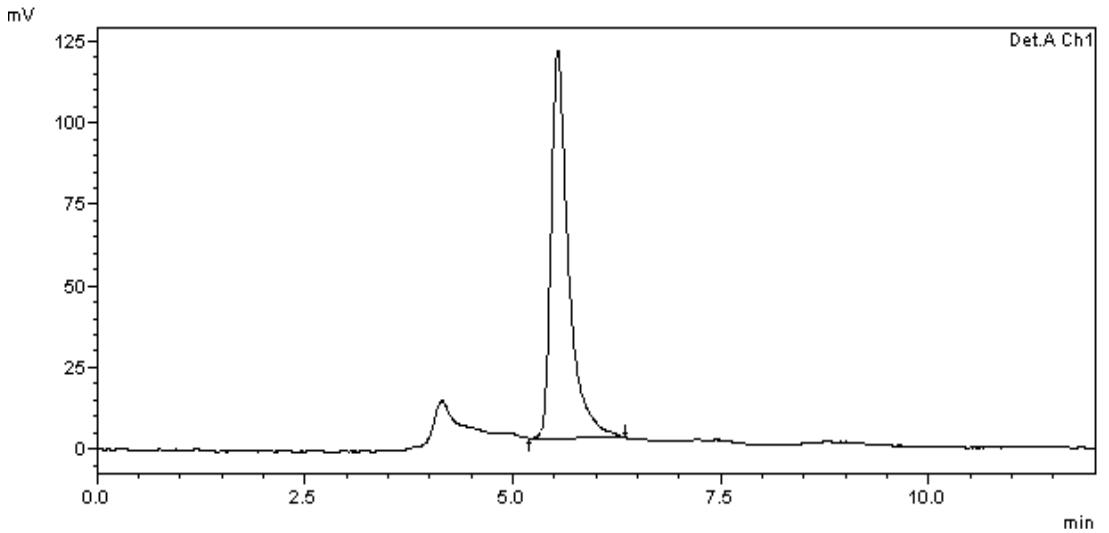
3.2.4. Analizin Yapılışı ve HPLC Koşulları

Mobil Faz: 1000 ml'lik mezür içerisine 100 ml diklorometan ve 900 ml metanol koyulur, üstüne 5 ml çinko klorid asetat çözeltisi ilave edilir ve çözeltinin iyice karışması sağlanır, 0.22 µm filtreden süzülür.

Dedektör	: Floresans
Dalga Boyu	: Eksitasyon 243 nm Emisyon 430 nm
Enjeksiyon Hacmi	: 20 µl
Akış Hızı	: 1 ml/dakika
Analiz Süresi	:10 dakika



Şekil 3.1: K₁ Vitamin Standardı HPLC Kromatogramı



Şekil 3.2: K₂ Vitamin Standardı HPLC Kromatogramı

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

ARAŞTIRMA BULGULARI

Çalışma 01.02.2019-01.07-2019 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde %49.4'ü (n=82) kadın, %50.6'sı (n=84) erkek olmak üzere toplam 166 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 34 ile 88 arasında değişmekte olup, ortalama 61.24±12.10 yıldır.

Tablo 4.1: Demografik Özelliklerin Dağılımı

		n	%
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	34-88 (63)	
	<i>Ort±Ss</i>	61,24±12,10	
Cinsiyet	Kadın	82	49,4
	Erkek	84	50,6
Boy (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	150-190 (165)	
	<i>Ort±Ss</i>	164,58±8,35	
Ağırlık (kg)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	45-130 (78)	
	<i>Ort±Ss</i>	77,74±12,80	
BMI (kg/m²)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	17,6-44,4 (28,7)	
	<i>Ort±Ss</i>	28,80±4,87	
	Normal kilolu	41	24,7
	Fazla kilolu	67	40,4
	Obez	58	34,9

Olguların BMI ölçümleri 17.6 ile 44.4 kg/m² arasında değişmekte olup, ortalama 28.80±4.87 kg/m² dir; %24.7'si (n=41) normal kilolu, %40.4'ü (n=67) fazla kilolu, %34.9'u (n=58) ise obezdir.

Tablo 4.2: Hastalıkların Dağılımı

	n	%
Hastalık		
Atriyal Fibrilasyon	36	21,7
Aort ve mitral kapak replasmanı	96	57,8
İnme	24	14,5
Aort anevrizması	1	0,6
CABG	3	1,8
Miyokard enfarktüsü	1	0,6
Kalp yetersizliği	2	1,2
Bilinmiyor	3	1,8

Çalışmaya alınan olguların %57,8'inde (n=96) aort ve mitral kapak replasmanı , %21,7'sinde (n=36) atriyal fibrilasyon, %14,5'inde (n=24) inme, %0,6'sında (n=1) aort anevrizması, %1,8'inde (n=3) CABG (Koroner arter bypass ameliyatı), %0,6'sında (n=1) miyokard enfarktüsü, %1,2'sinde (n=2) kalp yetersizliği ve %1,8'inde (n=3) bilinmeyen bir sebeple varfarin kullanımı görülmektedir.

Tablo 4.3: Katılımcıların Özelliklerine Göre Dağılımı

	n	%
Takip sıklığı		
Ayda bir	143	86,1
15 günde bir	22	13,3
2 ayda bir	1	0,6
Tedavi olma durumu		
Evet	103	62,0
Hayır	63	38,0
Sekonder hastalık		
Var	98	59,0
Yok	68	41,0

Takip sıklıkları incelendiğinde; %86.1'inin (n=143) ayda bir, %13.3'ünün (n=22) 15 günde bir, %0.6'sının (n=1) 2 ayda bir olduğu görülmektedir.

Olguların %62.0'sinde (n=103) tedavi olma durumu, %59.0'unda (n=98) sekonder hastalığa sahip oldukları görülmektedir.

Tablo 4.4: Katılımcıların Besin Tüketim Sıklıklarına Göre Dağılımı

		n	%
Yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı	Hiç	9	5,4
	Ayda bir	8	4,8
	15 günde bir	9	5,4
	Haftada 1-2 kez	72	43,4
	Haftada 4-5 kez	44	26,5
	Her gün	24	14,5
Kabuklu kuruyemiş tüketim sıklığı	Hiç	14	8,4
	Ayda bir	41	24,7
	15 günde bir	35	21,1
	Haftada 1-2 kez	41	24,7
	Haftada 4-5 kez	9	5,4
	Her gün	26	15,7

Yeşil yapraklı sebze tüketim sıklıkları incelendiğinde; %5.4'ünün (n=9) hiç tüketmediği, %4.8'inin (n=8) ayda bir, %5.4'ünün (n=9) 15 günde bir, %43.4'ünün (n=72) haftada 1-2 kez, %26.5'inin (n=44) haftada 4-5 kez, %14.5'inin (n=24) her gün tükettiği belirlenmiştir.

Kabuklu kuruyemiş tüketim sıklıkları incelendiğinde; %8.4'ünün (n=14) hiç tüketmediği, %24.7'inin (n=41) ayda bir, %21.1'inin (n=35) 15 günde bir, %24.7'sinin (n=41) haftada 1-2 kez, %5.4'ünün (n=9) haftada 4-5 kez, %15.7'sinin (n=26) her gün tükettiği belirlenmiştir.

Tablo 4.5: Katılımcıların Kullandıkları İlaçlara Göre Dağılımı

		n	%
Ace inh	Evet	34	20,5
	Hayır	132	79,5
ARB	Evet	28	16,9
	Hayır	138	83,1
Beta bloker	Evet	90	54,2
	Hayır	76	45,8
Statin	Evet	31	18,7
	Hayır	135	81,3
Kalsiyum kanal blokeri	Evet	31	18,7
	Hayır	135	81,3
Diüretikler	Evet	56	33,7
	Hayır	110	66,3
Proton pompa inhibitörleri	Evet	36	21,7
	Hayır	130	78,3

Kullanılan kalp ilaçları değerlendirildiğinde; %20,5'inin Ace (Anjiotensin converting enzim) inhibitörlerini (n=34), %16,9'unun ARB'leri (Anjiotensin reseptör blokerleri) (n=28), %54,2'sinin Beta blokerleri (n=90), %18,7'sinin Statin'leri ve Kalsiyum kanal blokerlerini (n=31), %33,7'sinin Diüretikleri (n=56), %21,7'sinin de proton pompa inhibitörlerini (n=36) kullandıkları görülmüştür.

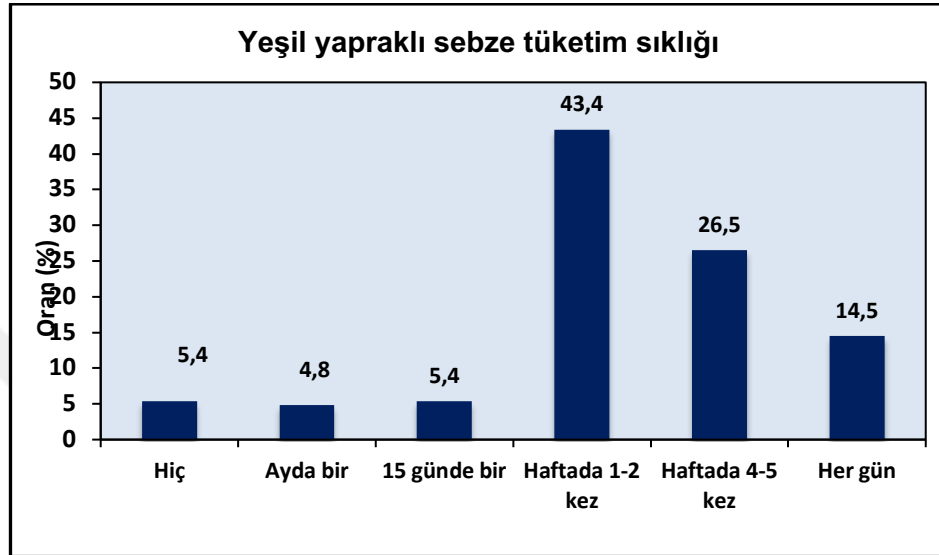
Tablo 4.6: Katılımcıların INR Düzeyleri ve Etkileyen Etmenlere Göre Dağılımı

		n	%
INR düzeyi	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,9-8,8 (2,7)	
	<i>Ort±Ss</i>	2,99±1,35	
K1 vit düzeyi	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,3-72,8 (5,6)	
	<i>Ort±Ss</i>	7,19±7,45	
K2 vit düzeyi	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,3-60,5 (8,3)	
	<i>Ort±Ss</i>	10,82±8,73	
Varfarin kullanma süresi (ay)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-360 (72)	
	<i>Ort±Ss</i>	91,97±83,47	

INR düzeyleri 0.9 ile 8.8 arasında değişmekte olup, ortalama 2.99 ± 1.35 ;

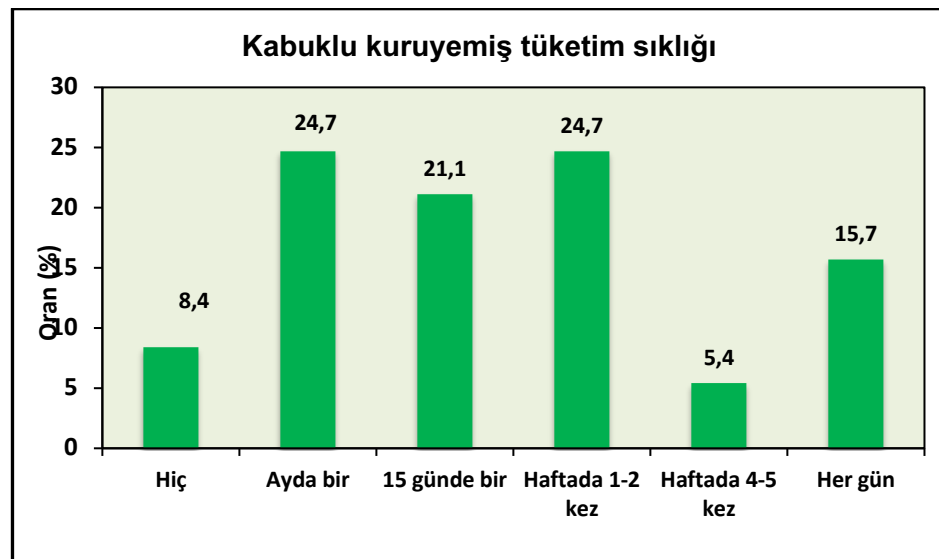
K1 vit düzeyleri 0.3 ile 72.8 arasında değişmekte olup, ortalama 7.19 ± 7.45 ; K2 vit düzeyleri 1.3 ile 60.5 arasında değişmekte olup, ortalama 10.82 ± 8.73 'dir.

Varfarin kullanma süreleri 1 ile 360 ay arasında değişmekte olup, ortalama 91.97 ± 83.47 ay ve medyan 72 aydır.



Şekil 4.1: Yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı dağılımı

Yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı katılımcıların %5,4'ünde Hiç, %4,8'inde Ayda bir, %5,4'ünde 15 günde bir, %43,4'ünde Haftada 1-2 kez, %26,5'inde Haftada 4-5 kez, %14,5'i Her gün olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.2: Kabuklu kuruyemiş tüketim sıklığı dağılımı

Kabuklu kuruyemiş tüketim sıklığı katılımcıların %8,4'ünde Hiç, %24,7'sinde Ayda bir, %21,1'inde 15 günde bir, %24,7'sinde Haftada 1-2 kez, %5,4'ünde Haftada 4-5 kez, %15,7'sinde Her gün olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.7: Yeşil Yapraklı Sebze ve Kabuklu Kuruyemiş Tüketim Sıklığı ile BMI, INR, K1 VİT, K2 VİT, Varfarin Kullanma Süresi İlişkisi

		Yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı	Kabuklu kuruyemiş tüketim sıklığı
BMI (kg/m²)	r	-0,027	0,004
	<i>p</i>	0,733	0,959
INR düzeyi	r	0,289	-0,003
	<i>p</i>	0,001**	0,973
K1 vit düzeyi	r	0,049	0,039
	<i>p</i>	0,534	0,616
K2 vit düzeyi	r	-0,014	0,028
	<i>p</i>	0,859	0,718
Varfarin kullanma süresi (ay)	r	0,011	0,115
	<i>p</i>	0,893	0,141

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

***p*<0.01

Yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı için değerlendirmeler

Yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı ile olguların BMI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı ile olguların INR düzeyleri arasında pozitif yönlü (yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı arttıkça, INR düzeyi de artan) istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki saptanmıştır ($r:0.289$; $p=0.001$; $p<0.01$).

Yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı ile olguların K1 ve K2 vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı ile olguların Varfarin kullanma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

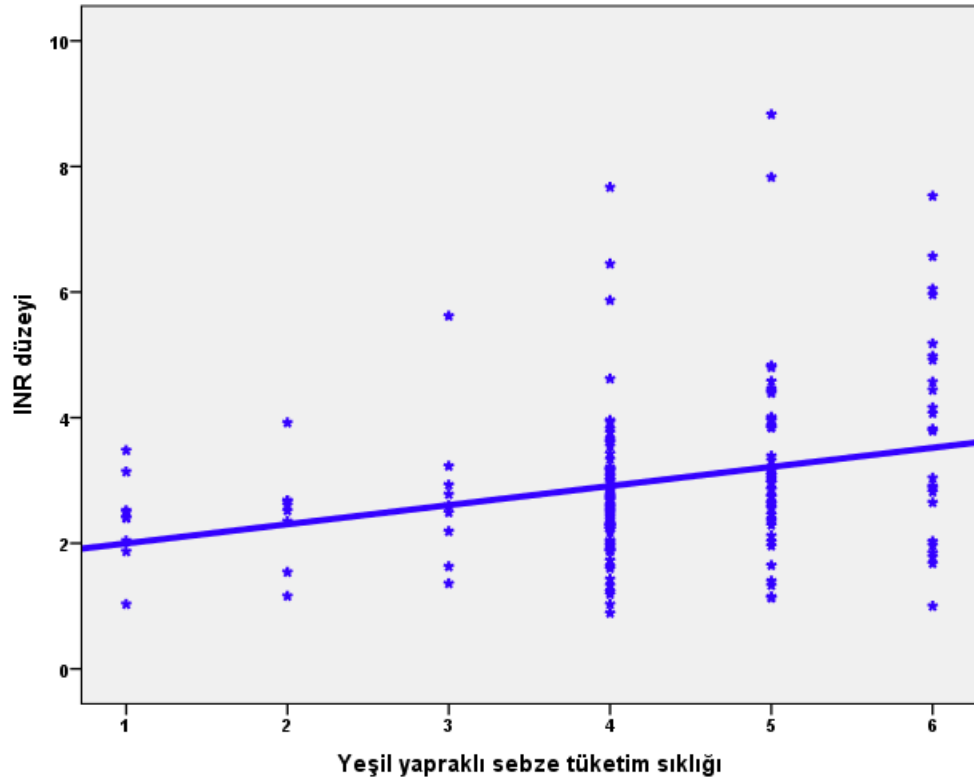
Kabuklu kuruyemiş tüketim sıklığı için değerlendirmeler

Kabuklu kuruyemiş tüketim sıklığı ile olguların BMI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kabuklu kuruyemiş tüketim sıklığı ile olguların INR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kabuklu kuruyemiş tüketim sıklığı ile olguların K1 ve K2 vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Kabuklu kuruyemiş tüketim sıklığı ile olguların Coumadin kullanma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4.3: Yeşil Yapraklı Sebze Tüketim Sıklığı (Gün) İle Olguların INR Düzeyleri İlişkisi

Tablo 4.8: INR Düzeyi ile BMI, K1 VİT, K2 VİT, Varfarin Kullanma Süresi İlişkisi

		INR düzeyi
BMI (kg/m²)	r	-0,104
	<i>p</i>	0,184
K1 vit düzeyi	r	0,045
	<i>p</i>	0,566
K2 vit düzeyi	r	0,025
	<i>p</i>	0,749
Varfarin kullanma süresi (ay)	r	0,093
	<i>p</i>	0,235

r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

Olguların INR düzeyi ile BMI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Olguların INR düzeyi ile K1 ve K2 vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Olguların INR düzeyi ile Varfarin kullanma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık en az $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Korelasyon katsayısının (r) değerlendirilmesi aşağıdaki ölçüte göre yapılır:

0 - 0,25	Çok zayıf
0,26 - 0,49	zayıf
0,50 - 0,69	orta
0,70 - 0,89	iyi
0,90 - 1,00	çok iyi

BEŞİNCİ BÖLÜM

TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRME

Bu bölümde araştırmaya ilişkin sonuçlara, tartışmalara ve bulgular üzerinden düzenlenen önerilere yer verilmiştir.

5.1. Genel Değerlendirme ve Tartışma

Varfarin, dünya çapında en sık reçete edilen K vitamini antagonistidir ve kumarinler olarak bilinen bir ilaç grubuna aittir. K vitaminine bağlı olan II, VII, IX ve X pıhtılaşma faktörlerini ve protein Z aktivasyonunu inhibe ederek çalışır (Ansell, 2008). VKA'lar, atriyal fibrilasyon, miyokard enfarktüsü, protez kalp kapakçığı olan hastalarda arteriyel ve venöz tromboembolizmin önlenmesi için rutin olarak kullanılmaktadır (Baglin, 2005).

Varfarin tedavisinde etkili olan bazı noktalar vardır. Hastalar arasında değişen doz oranı, dar terapötik indeksi, besin ve ilaç etkileşimleri sebebiyle sorunlara yol açabileceği bilinmektedir (Ansell, 2008). Beslenme, varfarin tedavisinde önemli rol oynamaktadır. K vitamininden zengin besinleri çok tüketmek, VKA tedavisindeki yanıtı azaltabilirken, yağ emilim bozukluğunun olması veya K vitamini alımının çok az olması varfarin yanıtını güçlendirebilir (Ansell, 2008). Antikoagülasyon değerlendirmesi, hastanın protrombin zamanının standart protrombin zamanına oranı bile bulunmaktadır ve sonuç INR değerini vermektedir. INR'nin 2.0'dan düşük olması tromboembolik olay riskinin artmasıyla ilişkilidir. 4.0'ın üzerinde olması ise INR'nin artmış kanama riski ile ilişkilidir (AK. Wittkowsky, 2004). Varfarine bağlı kanama sıklığı yılda %15-20'dir ve yaşamı tehdit eden ölümcül kanama oranları yılda %1-3'e kadar çıktığı görülmektedir (Hylek, 2001).

Varfarin tedavisinde etkili olabileceğini düşülen etmenler ele alınarak

Çalışmamıza 82 kadın (%49,4), 84 erkek hasta (%50,6) olmak üzere 166 hasta dahil edilmiştir.

Araştırmamıza katılan katılımcıların yaş ortalamaları 61,24 olarak bulunmuştur. Benzer çalışmalar ele alındığında katılımcıların yaş ortalamalarının bu civarlarda

olduğu görülmektedir (G. Samsa, 2004; CW. Ávila, 2011). Bunun sebebi olarak, yaşla beraber artan tromboembolik hastalıkların olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, hastalarının INR değerleri >2.4 olduğu orta düzey antikoagülasyon durumunda görülebilen yüksek kanama riskinin açıklaması olarak, katılımcıların ortalama yaşının 65'ten büyük olduğu ve yaşla birlikte varfarin ile ilişkili kanama riskinin arttığı belirtilmiştir (Beyth, 1995).

Yapılan çalışmalara bakıldığında, sekonder bir hastalığı barındırma durumu veya Varfarin ile etkileşime girebilecek ilaç kullanımının Varfarin etkisinde artma veya azalma gösterebileceği açıkça görülmüştür (Demirel, 2018; Köksal, 2015). Çalışmamıza bakıldığında katılımcıların %59'unun sekonder hastalığa sahip olduğu görülmektedir. Bu durum da hastaların varfarinin etkisini arttırıcı veya azaltıcı etki gösterebilecek başka ilaçları kullanma ihtimalini arttırmaktadır.

Varfarin kullanan hastalar üzerinde yapılan bazı çalışmalara bakıldığında, demografik özellikler ile INR değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Lip ve arkadaşlarının (2019), 2099 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada yaş ortalaması 64 ± 11 yıl , ortalama BMI ise 30,6 olarak belirtilmiştir. Çalışmaya katılan bireyler arasında obez olanların, obez olmayanlara göre kardiyovasküler ve metabolik hastalıkları barındırma durumu daha fazlaydı. Normal kilolu bireyler ve obez bireylerde kanama riskinin karşılaştırılmasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Bizim çalışmamıza bakıldığında hastaların %34,9'u obezken , %24,7'si normal kilolu bireyler bulunmaktadır. Bireylerin BMI değerleri ve INR değerleri karşılaştırılmış fakat anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Çiftçi ve arkadaşlarının (2019) yaptığı bir çalışmada, hastaların %87,6'lık kısmının, Yaylacı ve arkadaşlarının (2014) yaptıkları çalışmada ise, %82,4'lük kısmın INR takip aralığına uygun şekilde kontrole gittiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda hastaların %81,1'i ayda bir, %13,3'ü 15 günde bir, %0,6'sının ise 2 ayda bir INR ölçümünü yaptırıldıkları görülmüştür. Takip sıklıklarındaki farklılıkların doktorlarının tavsiyeleri üzerine değiştiği bilinmektedir.

Çelik ve arkadaşlarının (2016) 4987 katılımcı üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama varfarin kullanım süresi $47,8 \pm 45,8$ ay (en az 6 ay-en çok 276 ay) olarak bulunmuştur. Toplam hasta sayısının %42,6'sında mekanik kapak replasmanı, %38,4'ünde Atriyal fibrilasyon ve %19'unda kronik pulmoner emboli, iskemik inme

gibi endikasyonların olduğu görülmüştür. Köksal ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları çalışmada katılımcıların %40,2'sinde atriyal fibrilasyon ve %35,1'inde mekanik kalp kapak replasmanının olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda Varfarin kullanım süreleri en az 1 ay ve en çok 360 ay olarak değişmekte olup ortalama değer 91.97 ± 83.47 ay olarak saptanmıştır. Bunun sebebi olarak varfarinin uzun kullanım süreli bir ilaç olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda kısa süreli varfarin kullanan hastaların yeni bir majör operasyon geçirmesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamıza katılan bireylerin %57,8'lik kısmını aort ve mekanik kalp replasmanı geçiren bireyler, %21,7'lik kısmını atriyal fibrilasyonlu hastalar, %14,5'lik kısmını inme geçiren bireyler ve kalan kısımlarını da diğer endikasyonları olan bireyler oluşturmaktadır. Çelik ve arkadaşlarının (2016) yaptıkları çalışmayla karşılaştırıldığında varfarin kullanımına sebep olan endikasyonların benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Varfarin farmakodinamiğinin, K vitamini veya pıhtılaşma faktörlerini etkileyen ilaçlardan etkilenebileceği bilinmektedir (Hirsh, 2003). Varfarin etkisindeki değişikliğe, yeşil yapraklı sebze tüketimi veya takviye edilmiş gıdaların sebebiyet verebileceğini belirten bazı çalışmalar bulunmaktadır (Harris, 1995; Pedersen, 1992). Bizim çalışmamızda yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı açısından katılımcıların %5,4'ünün hiç tüketmediği, %4,8'inin ayda bir kez tükettiği, %5,4'ünün 15 günde bir kez tükettiği, %43,4'ünün haftada 1-2 kez tükettiği, %26,5'inin haftada 4-5 kez tükettiği, %14,5'inin ise her gün tükettiği ortaya koyulmuştur. K vitamininin yağda eriyen bir vitamin olmasında dolayı K vitamini tüketimi fazla olsa dahi yağsız tüketildiği durumda yeterli emilim olmayabilir. Yeşil yapraklı sebzeleri tüketim sıklıkları ile katılımcıların BMI değerleri, INR değerleri, K1/K2 vitamin değerleri ve Varfarin kullanma süreleri karşılaştırıldığında ise sadece INR değeri ve yeşil yapraklı tüketim sıklığı arasında anlamlı zayıf bir ilişki saptanmıştır ($r:0.289$; $p=0.001$; $p<0.01$). Diğer etmenlerle arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Varfarin dar teröpatik etkisi sebebiyle hastalarda kanamaya yol açabilmesinden dolayı sık ve titiz takip edilmesi gereken bir ilaçtır. INR değerleri ile hastaların kanama riskine sahip olup olmadığı tespit edilmektedir (Fihn, 1993; Ansell, 2004). Hedeflenen INR düzeyleri hastalıklara göre farklılık gösterebilmektedir aort ve mitral kalp replasmanı olan hastalarda istenen INR değeri 2,5-3,5 aralığında olduğu gibi atriyal fibrilasyon ve derin ven trombozu gibi durumlarda 2,0-3,0 aralığında

olması beklenmektedir (Salem, 2008). Bunun yanı sıra Cannegieter ve arkadaşlarının (1995) mekanik kalp kapağı olan 1608 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, majör kanama risk oranları incelenmiş olup hedef INR 2.5 ile 4.9 aralığında olması gerektiği belirtilmiştir. You ve arkadaşlarının (2005) 491 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada katılımcıların %50'sinin hedef INR düzeyi olarak belirtilen 2.0-3.0 aralığında, %44'ünün INR<2 ve %6'sının INR>3 olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızdaki katılımcıların çoğunun mitral kalp replasmanı hastaları oluşturduğu dikkate alındığında hastaların INR değerleri 0,9-8,8 aralığında değişmekte olup ortalama $2,99 \pm 1,35$ olarak saptanmıştır. Katılımcıların çoğunluğunda riskli değer görülmemiştir. Aynı zamanda INR düzeyleri ile BMI, K1, K2 vitamin düzeyleri ve Varfarin kullanma süreleri karşılaştırıldığında hiçbirisiyle anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bunların sebebi olarak katılımcı sayısının azlığı veya hastaların Varfarin kullanımı konusunda iyi eğitim almış olması görülebilir.

Lip ve arkadaşlarının (2019) 2099 hastada yaptıkları çalışmada, aspirin kullanan hasta sayısı 34 (%20), statin kullanan hasta sayısı 411 (%37,2), ACE inhibitörlerini ve ARB'leri kullanan hasta sayısı 688 (%62,3), Beta blokerleri kullanan hasta sayısı 847 (%76,7) olarak belirtilmiştir. Statinlerin ve antihipertansiyon ilaçlarının kullanımıyla da doğrulandığı üzere obez olan hastalarda kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların daha yaygın olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ACE inhibitörlerini kullanan hastalar 34 (%20,5), ARB kullananlar 28 (%16,9), Beta bloker kullanan hastalar 90 (%54,2), statin kullanan hastalar 31 (%18,7), Kalsiyum kanal blokerlerini kullananlar 31 (%18,7), Diüretikleri kullananlar 56 (%33,7), ve proton pompa inh. Kullananlar 36 (%21,7) olarak saptanmıştır. Çalışmamız önceden yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, hastaların kullandığı ilaçlar açısından benzerlik gösterdikleri görülmüştür. Fakat bu ilaçların PT INR değerine herhangi bir etkisinin olup olmadığı belirlenememiştir.

Pedersen ve arkadaşlarının (1999) 37 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, K vitamini yönünden zengin sebzelerle beslenen, K vitamini yönünden zayıf sebzelerle beslenen, K vitaminini besin takviyesi olarak alanlar ve INR değerleri 2.0-3.0 aralığında sabit olanlar olarak dört gruba ayırmıştır. Sonuç olarak K vitamini zengin sebzelerle beslenenlerde INR değeri yüksek görülürken K vitamininden zayıf beslenenlerde bir değişiklik gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda katılımcıların K vitamini tüketimleri bilinçli olduğu için aşırı tüketimleri görülmemiştir ve INR

düzeyleri üzerinde etkisi gözlenmemiştir. Bunun sebeplerinden biri olarak; K vitaminin yağda eriyen bir vitamin olması nedeniyle hastalarda yağ emilim bozukluğu durumunun olması veya K vitamini kaynaklarını tüketirken yağlarla beraber tüketmemeleri de düşünülebilir.

Kim ve arkadaşlarının (2010), varfarin kullanan 66 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, ortalama K vitamini alımı 161,3 µg / gün (31,3 µg / gün-616,6 µg / gün) olarak belirtilmiştir. K vitamini alımının yüksek olduğu grupta (> 195,7 µg / gün) düşük olduğu gruba göre (<126,5 µg / gün) daha düşük INR düzeyi gözlenmiştir.

Chan ve arkadaşlarının (2011) atriyal fibrilasyon sebebiyle varfarin kullanan hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların% 50'sinin ek olarak bir gıda takviyesi aldığı tespit edilmiştir. Hastaların çoğunluğu haftada 4 kereden fazla bitkisel takviye alıp, hastaların azınlığı haftada 4 kereden az veya hiç bitkisel takviye almayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Az tüketenlerin INR değerlerinin 2.0-3.0 optimal aralıkta olma oranı çok tüketenlere oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bitkisel besin takviyesi alan bireyler olmamasından dolayı böyle bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Zuchinali ve arkadaşlarının (2012), 132 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada INR düzeyleri sabit olan bireylerin K vitamini alma sıklıklarının daha az olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak varfarin dozunda değişiklik yapmak yerine, beslenmeyle alınacak K vitamini düzeyinin önceden belirlenmesinin istenen INR aralığına ulaşmada daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamıza katılan bireylerin çoğunluğu K vitamini açısından zengin besinleri çok sık tüketmese de aldığımız sonuçlara göre K vitamini içeriği yüksek besinleri daha sık tüketenlerin INR düzeylerinde bir artış olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Varfarin'in birçok gıda takviyesi, ilaç ve besinlerle olan etkileşimi bilinmektedir. Besinlerle olan etkileşimleri arasında en önemli ve bilineni K vitamini açısından zengin olan yeşil yapraklı sebzelerdir. Bizim yaptığımız çalışmada hastaneye düzenli olarak gelen ve düzenli olarak INR takibi yapılan Varfarin kullanan hastaların PT-INR, Vitamin K1 ve Vitamin K2 düzeylerine bakılmış, beslenme durumları ve bu düzeyler arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza dahil olan hastalar ilacı kullanmaya başladıkları andan itibaren, doktorları tarafından Varfarin Kullanım Rehberi temin edilerek bilgilendirilmiştir. Hastalara K vitamini içeriği yüksek olan besinlerden tamamen uzak durmaları yerine diyetlerinde uygun miktarda tüketmeleri söylenmelidir. Çalışmamızda, katılımcıların varfarin kullanımı konusunda bilinçli olmasından veya K vitamini içeriği yüksek olan besinleri yağsız tüketme durumunda yeterli emilim olamamasından dolayı istenmeyen sonuçlar elde edilmemiş olup, Varfarin etkisini engelleyecek miktarda yeşil yapraklı sebze tüketilmediği belirlenmiştir.

KAYNAKÇA

- Akay, Çiftçi M., (2019). Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniğine Başvuran ve Warfarin Kullanan Hastaların Bilgi Düzeyleri ve Etkileyen Faktörler. Pamukkale Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi.
- Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., & Palareti, G. (2008). Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 133(6), 160S-198S.
- Aşcı, H., & Özkula, S. (2016). TERAPÖTİK İNDEKSİ DAR OLAN İLAÇLARDA ETKİLEŞİMLER. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, s.23
- Atrial Fibrillation Investigators. (1994). Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 154 1449-1457.
- Atzema, C. L., Austin, P. C., Chong, A. S., Dorian, P., & Jackevicius, C. A. (2015). The long-term use of warfarin among atrial fibrillation patients discharged from an emergency department with a warfarin prescription. *Annals of emergency medicine*, 66(4), 347-354.
- Authors/Task Force Members, Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D., ... & Spyropoulos, A. C., (2014). ESC Guidelines on The Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism: the Task Force For the Diagnosis And Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*, 35(43), 3033-3080.
- Ávila, C. W., Aliti, G. B., Feijó, M. K. F., & Rabelo, E. R. (2011). Pharmacological adherence to oral anticoagulant and factors that influence the international

- normalized ratio stability. *Revista latino-americana de enfermagem*, 19(1), 18-25.
- Baglin, T. P., Keeling, D. M., Watson, H. G., & British Committee for Standards in Haematology. (2006). Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): –2005 update. *British journal of haematology*, 132(3), 277-285.
- Baysal, A. (2011). *Beslenme*. Hatiboğlu Basım ve Yayım. s.191
- Beyth, R. J., & Landefeld, C. S. (1995). Anticoagulants in older patients. *Drugs & aging*, 6(1), 45-54.
- Blacher, J., Levy, B. I., Mourad, J. J., Safar, M. E., & Bakris, G., (2016). From Epidemiological Transition to Modern Cardiovascular Epidemiology: Hypertension in the 21st Century. *Lancet (London, England)*, 388(10043), 530–532.
- Booth, S. L. (1997). Skeletal functions of vitamin K-dependent proteins: not just for clotting anymore. *Nutrition reviews*, 55(7), 282-284.
- Booth, S. L., & Centurelli, M. A. (1999). Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutrition reviews*, 57(9), 288-296.
- Butchart, E. G., Payne, N., Li, H. H., Buchan, K., Mandana, K., & Grunkemeier, G. L. (2002). Better anticoagulation control improves survival after valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 123(4), 715-723.
- Cannegieter, S. C., Rosendaal, F. R., & Briet, E. (1994). Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*, 89(2), 635-641.
- Cannegieter, S. C., Rosendaal, F. R., Wintzen, A. R., van der Meer, F. J., Vandenbroucke, J. P., Briët, E., (1995). Optimal Oral Anticoagulant Therapy in Patients With Mechanical Heart Valves. *The New England Journal of Medicine*, 333(1), 11–17.
- Chan, H. T., So, L. T., Li, S. W., Siu, C. W., Lau, C. P., & Tse, H. F., (2011). Effect of Herbal Consumption on Time in Therapeutic Range of Warfarin Therapy

- in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 58(1), 87-90.
- Combs, G. F. (2012). *The vitamins: Fundamental aspects in nutrition and health* (Fourth edition). Elsevier/AP. pp. 213-232
- Çelik, A., İzci, S., Kobat, M. A., Ateş, A. H., Çakmak, A., Çakıllı, Y.... Zoghi, M., (2016). Warfarin-TR Study Collaborates, The Awareness, Efficacy, Safety, and Time in Therapeutic Range of Warfarin in the Turkish Population: Warfarin-TR. *Anatolian Journal of Cardiology*, 16(8), 595–600.
- Deitelzweig, S., (2000). Medical Management of Venous Thromboembolic Disease. *The Ochsner Journal*, 2(2), 92–101.
- Demirel, E., & Uzun, Ş., (2018). Varfarin Kullanan Bireylerde Etkin INR (Uluslararası Normalizasyon Oranı) Değerini Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. *Turk J Cardiovasc Nurs*, 9(19), 58-68.
- Dismore, M. L., Haytowitz, D. B., Gebhardt, S. E., Peterson, J. W., & Booth, S. L., (2003). Vitamin K content of nuts and fruits in the US diet. *Journal of the American Dietetic Association*, 103(12), 1650-1652.
- Doisy, E. A., Binkley, S. B., Thayer, S. A., & McKee, R. W. (1940). VITAMIN K. *Science (New York, N.Y.)*, 91(2351), 58–62.
- Enstitüsü, D. İ. Turkey in Statistics. 132. 2001. *Ankara, DİE Matbaası*.
- Ferland, G., (2012). The Discovery of Vitamin K and its Clinical Applications. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 61(3), 213–218.
- Fihn, S. D., McDonnell, M., Martin, D., Henikoff, J., Vermes, D., Kent, D., & White, R. H., (1993). Risk Factors for Complications of Chronic Anticoagulation: A Multicenter Study. *Annals of Internal Medicine*, 118(7), 511-520.
- Franco, V., Polanczyk, C. A., Clausell, N., & Rohde, L. E. (2004). Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *The American journal of medicine*, 116(10), 651-656.

- Fuquay, J. W., Fox, P. F., & McSweeney, P. L. H. (2011). *Encyclopedia of dairy sciences*. Elsevier. (pp. vol. 2, pp. 246-249).
- Furie, B., & Furie, B. C., (1990). Molecular basis of vitamin K-Dependent Gamma-Carboxylation. *Blood*, 75(9), 1753–1762.
- Furie, B., Bouchard, B. A., & Furie, B. C., (1999). Vitamin K-Dependent Biosynthesis of Gamma-Carboxyglutamic Acid. *Blood*, 93(6), 1798–1808.
- Ge, B., Zhang, Z., & Zuo, Z. (2014). Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.
- Gericke, K. R. (1993). Possible interaction between warfarin and fluconazole. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 13(5), 508-509.
- Göz, M. (2006). Warfarin-gıda etkileşmesi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*, 14(4), 320-324.
- Greenblatt, D. J., & von Moltke, L. L. (2005). Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 45(2), 127-132.
- Guo, L. Q., & Yamazoe, Y. (2004). Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacologica Sinica*, 25(2), 129-136.
- Halder, M., Petsophonsakul, P., Akbulut, A. C., Pavlic, A., Bohan, F., Anderson, E., ... & Schurgers, L. (2019). Vitamin K: double bonds beyond coagulation insights into differences between vitamin K1 and K2 in health and disease. *International journal of molecular sciences*, 20(4), 896.
- Harris, J. E. (1995). Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: review and applications. *Journal of the American Dietetic Association*, 95(5), 580-584.
- Hart, R. G., Pearce, L. A., & Aguilar, M. I. (2007). Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*, 146(12), 857-867.

- Hirsh, J., Dalen, J. E., & Guyatt, G. (2001). The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. *Chest*, *119*(1), S1.
- Hirsh, J., Fuster, V., Ansell, J., & Halperin, J. L. (2003). American Heart Association/American College of Cardiology foundation guide to warfarin therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, *41*(9), 1633-1652.
- Howard, P. A., Ellerbeck, E. F., Engelman, K. K., & Patterson, K. L. (2002). The nature and frequency of potential warfarin drug interactions that increase the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, *11*(7), 569-576.
- Hsu, J. C., Maddox, T. M., Kennedy, K. F., Katz, D. F., Marzec, L. N., Lubitz, S. A., ... & Marcus, G. M. (2016). Oral anticoagulant therapy prescription in patients with atrial fibrillation across the spectrum of stroke risk: insights from the NCDR PINNACLE registry. *JAMA cardiology*, *1*(1), 55-62.
- Hua, H., Sur, N., Choi, J., Polineni, S., Lee, L., & Chaturvedi, S. (2020). The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in the emergency department. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *29*(4), 104599.
- Hylek, E. M., Regan, S., Go, A. S., Hughes, R. A., Singer, D. E., & Skates, S. J. (2001). Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Annals of internal medicine*, *135*(6), 393-400.
- Hylek, E. M., Skates, S. J., Sheehan, M. A., & Singer, D. E. (1996). An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, *335*(8), 540-546.
- Iung, B., & Rodés-Cabau, J. (2014). The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *European heart journal*, *35*(42), 2942-2949.

- Izzo, A. A., Di Carlo, G., Borrelli, F., & Ernst, E. (2005). Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicines: the risk of drug interaction. *International journal of cardiology*, 98(1), 1-14.
- İl, Ö. İ., & Merkezleri, İ. (2008). TÜİK 2009.
- Jacobs, L. G. (2008). Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiology clinics*, 26(2), 157-167.
- Janetzky, K., & Morreale, A. P. (1997). Probable interaction between warfarin and ginseng. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 54(6), 692-693.
- Kamal, A. H., Tefferi, A., & Pruthi, R. K. (2007, July). How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 82, No. 7, pp. 864-873). Elsevier.
- Karlson, B., Leijd, B., & Hellström, K. (1986). On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. *Acta Medica Scandinavica*, 220(4), 347-350.
- Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H. R., Bravata, D. M., Chimowitz, M. I., Ezekowitz, M. D., ... & Wilson, J. A. (2014). American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(7), 2160-2236.
- Kim, K. H., Choi, W. S., Lee, J. H., Lee, H., Yang, D. H., & Chae, S. C. (2010). Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thrombosis & Haemostasis*, 104(4), 755.
- Köksal, A. T., & Avşar, G., (2015). Oral Antikoagulan İlaç Kullanan Hastalar Antikoagulan Tedavi İle İlgili Ne Biliyor Ve Ne Yapıyor?: Bir Kardiyoloji Servisindeki Hastaların Değerlendirilmesi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(3), 137-142.

- Kuo, W. L., Stafford, D. W., Cruces, J., Gray, J., & Jesús, S. (1995). Chromosomal localization of the γ -glutamyl carboxylase gene at 2p12. *Genomics*, 25(3), 746-748.
- L. Booth, S. (2012). Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food & nutrition research*, 56(1), 5505.
- Labaf, A., Svensson, P. J., Renlund, H., Jeppsson, A., & Själander, A. (2016). Incidence and risk factors for thromboembolism and major bleeding in patients with mechanical valve prosthesis: a nationwide population-based study. *American heart journal*, 181, 1-9.
- Levy, J. H., Szlam, F., Wolberg, A. S., & Winkler, A., (2014). Clinical Use of the Activated Partial Thromboplastin Time and Prothrombin Time for Screening: A Review of the Literature and Current Guidelines for Testing. *Clinics in Laboratory Medicine*, 34(3), 453–477.
- Li, T., Chang, C. Y., Jin, D. Y., Lin, P. J., Khvorova, A., & Stafford, D. W., (2004). Identification of the Gene for Vitamin K Epoxide Reductase. *Nature*, 427(6974), 541–544.
- Li, Z., Seeram, N. P., Carpenter, C. L., Thames, G., Minutti, C., & Bowerman, S. (2006). Cranberry does not affect prothrombin time in male subjects on warfarin. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(12), 2057-2061.
- Lin, S., Wu, B., Hao, Z. L., Kong, F. Y., Tao, W. D., Wang, D. R., ... & Liu, M. (2011). Characteristics, treatment and outcome of ischemic stroke with atrial fibrillation in a Chinese hospital-based stroke study. *Cerebrovascular Diseases*, 31(5), 419-426.
- Lip, G. Y., Merino, J. L., Banach, M., De Groot, J. R., Maier, L. S., Themistoclakis, S., ... & Goette, A., (2019). Impact of Body Mass Index On Outcomes in the Edoxaban Versus Warfarin Therapy Groups in Patients Underwent cardioversion of atrial fibrillation (from Ensure-AF). *The American Journal of Cardiology*, 123(4), 592-597.

- Marles, R. J., Roe, A. L., & Oketch-Rabah, H. A., (2017). US Pharmacopeial Convention Safety Evaluation of Menaquinone-7, a Form of Vitamin K. *Nutrition Reviews*, 75(7), 553-578.
- Miao, L., Yang, J., Huang, C., & Shen, Z. (2007). Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. *European journal of clinical pharmacology*, 63(12), 1135-1141.
- Nelsestuen, G. L., Zytovicz, T. H., & Howard, J. B. (1974). The mode of action of vitamin K: identification of γ -carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. *Journal of Biological Chemistry*, 249(19), 6347-6350.
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Fleisher, L. A., ... & Thompson, A. (2017). 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(2), 252-289.
- Oldenburg, J., Von Brederlow, B., Fregin, A., Rost, S., Wolz, W., Eberl, W., & Müller, C. R., (2000). Congenital Deficiency of Vitamin K Dependent Coagulation Factors in Two Families Presents As A Genetic Defect of the Vitamin K-epoxide-reductase-complex. *Thrombosis and Haemostasis*, 84(12), 937-941.
- Pedersen, F. M., Hamberg, O., Hess, K., & Ovesen, L., (1991). The effect of Dietary Vitamin K on Warfarin-Induced Anticoagulation. *Journal of Internal Medicine*, 229 (6), 517–520.
- Pirmohamed, M., (2018). Warfarin: the end or the end of one size fits all therapy?. *Journal of personalized medicine*, 8(3), 22.
- Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. J., ... & Breckenridge, A. M. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj*, 329(7456), 15-19.

- Rodriguez-Fragoso, L., Reyes-Esparza, J., Burchiel, S. W., Herrera-Ruiz, D., & Torres, E. (2008). Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicology and applied pharmacology*, 227(1), 125-135.
- Rost, S., Fregin, A., Ivaskevicius, V., Conzelmann, E., Hörtnagel, K., Pelz, H. J., ... & Oldenburg, J. (2004). Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature*, 427(6974), 537-541.
- Rubin, T. A., Murdoch, M., & Nelson, D. B. (2003). Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointestinal endoscopy*, 58(3), 369-373.
- Salem, D. N., O'Gara, P. T., Madias, C., & Pauker, S. G. (2008). Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 133(6), 593S-629S.
- Samsa, G., Matchar, D. B., Dolor, R. J., Wiklund, I., Hedner, E., Wygant, G., & Edwards, R., (2004). A New Instrument for Measuring Anticoagulation-Related Quality of Life: Development and Preliminary Validation. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2(1), 1-11.
- Schmidt, L. E., & Dalhoff, K. (2002). Food-drug interactions. *Drugs*, 62(10), 1481-1502.
- Schurgers, L. J., & Vermeer, C., (2000). Determination of Phylloquinone and Menaquinones in food. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 30(6), 298-307.
- Shearer, M. J., & Newman, P. (2008). Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost*, 100(4), 530-47.
- Shearer, M. J., Bach, A., & Kohlmeier, M. (1996). Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. *The Journal of nutrition*, 126(suppl_4), 1181S-1186S.

- Shetty, H. G. M., Backhouse, G., Bentley, D. P., & Routledge, P. A., (1992). Effective Reversal of Warfarin-Induced Excessive Anticoagulation With Low Dose Vitamin K1. *Thrombosis and Haemostasis*, 67(01), 013-015.
- Stehle, S., Kirchheiner, J., Lazar, A., & Fuhr, U. (2008). Pharmacogenetics of oral anticoagulants. *Clinical pharmacokinetics*, 47(9), 565-594.
- Sun, J. C., Davidson, M. J., Lamy, A., & Eikelboom, J. W. (2009). Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *The Lancet*, 374(9689), 565-576.
- Suvarna, R., Pirmohamed, M., & Henderson, L. (2003). Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *Bmj*, 327(7429), 1454.
- Tan, C. S. S., & Lee, S. W. H., (2020). Warfarin and Food, Herbal or Dietary Supplement Interactions: A Systematic Review. *British Journal of Clinical Pharmacology*.
- TÜİK, Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014 <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri>. (Erişim tarihi Haziran 2020)
- Van den Besselaar, A. M. H. P., Chantarangkul, V., & Tripodi, A., (2010). Thromboplastin standards. *Biologicals*, 38(4), 430-436.
- Van Gorp, R. H., & Schurgers, L. J., (2015). New Insights Into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients*, 7(11), 9538-9557.
- Wallin, R., & Hutson, S. M. (2004). Warfarin and the vitamin K-dependent γ -carboxylation system. *Trends in molecular medicine*, 10(7), 299-302.
- Whitlock, R. P., Sun, J. C., Fries, S. E., Rubens, F. D., & Teoh, K. H. (2012). Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2), e576S-e600S.
- Winter, W. E., Flax, S. D., & Harris, N. S., (2017). Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Laboratory Medicine*, 48(4), 295-313.

- Wittkowsky, A. K., & Devine, E. B., (2004). Frequency and Causes of Overanticoagulation and Underanticoagulation in Patients Treated With Warfarin. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 24(10), 1311-1316.
- Wolf, P. A., Abbott, R. D., & Kannel, W. B., (1991). Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22(8), 983-988.
- Xian, Y., O'Brien, E. C., Liang, L., Xu, H., Schwamm, L. H., Fonarow, G. C., ... & Peterson, E. D. (2017). Association of preceding antithrombotic treatment with acute ischemic stroke severity and in-hospital outcomes among patients with atrial fibrillation. *Jama*, 317(10), 1057-1067.
- Yaylacı, S., Ösken, A., Aydın, E., Genç, A. B., Şahinkuş, S., Can, Y., ... & Varım, C., (2014). İç hastalıkları Polikliniğine Başvuran Varfarin Kullanan Hastalar ve Etkin INR'ye Ulaşma Oranları. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 3(3), 18-21.
- Yiin, G. S., Li, L., Bejot, Y., & Rothwell, P. M. (2019). Time trends in atrial fibrillation-associated stroke and premorbid anticoagulation: population-based study and systematic review. *Stroke*, 50(1), 21-27.
- You, J. H. S., Chan, F. W. H., Wong, R. S. M., & Cheng, G., (2005). Is INR Between 2.0 and 3.0 the Optimal Level for Chinese Patients on Warfarin Therapy for Moderate-Intensity Anticoagulation? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(5), 582-587.
- Zuchinali, P., Souza, G. C., Assis, M. C. S. D., Silva, E. R. R. D., & Rohde, L. E. P., (2012). Dietary vitamin K intake and Stability of Anticoagulation With Coumarins: evidence derived from a clinical trial. *Nutrición Hospitalaria. Madrid: Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral, 1986-. Vol. 27, n. 6, 1978-1992.*

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Raporu

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Warfarin Kullanan Hastaların Beslenme Durumu ve INR Düzeyleri Arasındaki İlişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019/08

DEĞERLENDİRİLEN BELGELERİN ADI	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03.01.2019	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	03.01.2019	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	03.01.2019	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BİROÇURU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	ŞİRKET	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	8.121.60 TL Araştırma Bütçesi Sella GÜLTEKİN Tarafından Karşılacaktır.				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	Diğer	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019-01 - 04		Tarih: 07.01.2019				
	Yukarıda bilgileri verilen bağvama doyası ile ilgili belgeler araştırmanın/pilavının gerekçe, amacı, yöntemi ve yöneticileri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/pilavının bağvama doyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıyla katılan etik kurul üye (tam sayı)nın salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/pilavınlar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kanunu'ndaki izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz.Dr.Gülşim Oya Hergünel

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kararı	Çinayet		Araştırma ile İlişki		Katkı *		İmza
Uz.Dr.Gülşim Oya HERGÜNEL	Araştırma ve Reklamasyon	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	BEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mehmet Varal	Farklı Tıp ve Rehabilitasyon	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ahmet GEDİKBAŞI	Biyokimya	L.O.İst. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ulku EMEKLİ	Plastik, Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi	L.O.İst. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Özgür ÖZGÖN	Farmakolog	Nispetiye Genetik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz.Dr.Kaya Sami NİZAMOĞLU	İlaç Sağlığı	İst. Sağ. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Emre Şahin	Biyomedikal Mühendisliği	İst. Sağ. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Özkan TÜM	Halk	İst. Sağ. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Cengiz KIZILABDULLAH	Sivil Yarımcı	Diyadin Sağlık Hizmetleri San. Tic. Ltd. Şti.	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*Toplantıda Bulunan

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Uz.Dr.Gülşim Oya Hergünel
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, üyeleri ve yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Selin GÜLTEKİN

A. EĞİTİM

Yüksek Lisans: İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü 2021, İstanbul

Lisans: Doğu Akdeniz Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik, 2017, KKTC

B. MESLEKİ DENEYİM

2016 Ankara Ufuk Üniversitesi Hastanesi Stajyer Diyetisyen

2016 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Stajyer Diyetisyen

2017 Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Stajyer Diyetisyen

C. SERTİFİKALAR

2011 Brighton International Summer Scholl

2014 Sağlık ve Beslenme Bienali

2017 Kardiyometabolik Hastalıklar Sempozyumu

2017 19. Diyabet Diyetisyenliği Sempozyumu

2019 Hastalıklarda Güncel Nutrisyon Yaklaşımları Sempozyumu III

2020 4. Halk Sağlığı Günleri: Kadın Sağlığı Sempozyumu