

**ANTİKOAGÜLAN TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA ASEPTOMATİK
MİKROSKOBİK HEMATÜRİNİN INR SEVİYESİ İLE İLİŞKİSİ**
*THE RELATIONSHIP BETWEEN INR LEVEL AND MICROSCOPIC HEMATURIA IN
ANTICOAGULATED PATIENTS*

Muzaffer EROĞLU*, Ufuk ÖZTÜRK*, Cem Nedim YÜCETÜRK*, Mehmet ÇİFTÇİ*,
Sani MURAT**, Atilla KESKİN***

* S.B. Ankara Etlik İhtisas Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

** S.B. Ankara Etlik İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, ANKARA

*** S.B. Ankara Etlik İhtisas Hastanesi Kalp-Damar Cerrahisi Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Hemorrhage is the most frequent and important complication of anticoagulant therapy. Sites of bleeding include peritoneal or retroperitoneal cavity, brain, stomach, intestine and urinary tract. Urinary tract is the most common site of hemorrhage (hematuria). Hematuria can be macroscopic or microscopic and should not be ignored. There is no consensus on the definition of microscopic hematuria, while it is generally defined as the presence of more than five blood cells per high-power field on microscopic examination. On the other hand some authors believe that the presence of even one red blood cell per high-power field is abnormal and warrants further investigation. Possible causes of hematuria are numerous and range from benign urinary system infection to malignant neoplasm. In anticoagulated patients the ratio of hematuria changes between 12-40%. The relationship between anticoagulation and microscopic hematuria has not been well described. International Normalized Ratio (INR) level is used to follow anticoagulated patients and it can be calculated by dividing the observed PT to the control PT. Its level changes between 0.9-1.1. In serious cardiac disease its level must be 2.8-3.2. The aim of this study is to determine whether there is any relation between INR level and the incidence of microscopic hematuria.

Materials and Methods: Between January 2002 and November 2004, 933 patients were investigated and 112 of them with microscopic hematuria while on warfarin therapy were enrolled in this study. Exclusion criterias were patients with diagnosed urologic pathology, genitourinary trauma, instrumentation, macroscopic haematuria or the short anticoagulation period (less than 1 month). Evaluation consisted of history, examination, routine blood tests, PTZ and INR. In addition patients underwent urinary system ultrasound, IVP and cystoscopy. The IVP was excluded when a glomerulopathic condition was suspected from the urinalysis. No cystoscopy was performed without endocarditis proflaxy. If daily protein excretion is more than 1 gr, renal biopsy was taken. PSA levels were also determined and if its level was greater than 4 ng/ml TRUS as guided prostate biopsy was undertaken. In our study, microscopic hematuria was defined as present of five or more red blood cells per high-power field. The patients were divided into 4 groups according to their INR values; less than 1.5, 1.5-2.5, 2.5-3.5, and greater than 3.5. The risk of bleeding attributable to anticoagulant therapy was evaluated by comparing the frequency of bleeding in each group.

Results: A total of 91 males and 21 females with a mean age of 63 years (range 35-78) were included in the study. In this study the ratio of microscopic hematuria was found 12%. The etiology of hematuria could not be identified on 41 patients, while 20 of them discontinued but 21 of them are still continuing. 8 had urologic tumor and 29 had urinary tract infection. The urologic pathology percent in each group was 83%, 75%, 55%, and 50%, respectively. Although all patients' drug doses were adjusted in hospital, 8 patients had an INR level greater than 3.5.

Conclusion: The urologic pathology rate is getting lesser when the INR level is increased. Even in group 4 urologic pathology rate is 50% and one of them was bladder cancer and 3 of them were treatable abnormalities. We therefore advocate a full evaluation, regardless of the levels of INR.

Key words: INR, microscopic hematuria, urologic pathology

ÖZET

Antikoagülanlar özellikle yaşlı hasta grubunda yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Esas kullanım amacı tromboembolik olayları önlemek olan antikoagülanların en sık görülen ve en önemli yan etkisi kanamadır. Bu çalışmanın amacı warfarin kullanan hastalarda hematüri insidansını belirlemek ve hematürinin hastanın INR değeri ile ilişkisini araştırmaktır. Bu amaçla antikoagülan kullanan hastalara rutin idrar tetkiki yapıldı ve hematüri tespit

Dergiye Geliş Tarihi: 28.05.2005

Yayına Kabul Tarihi: 07.12.2005 (Düzeltilmiş hali ile)

edilen hastalar INR değerine göre 4 gruba ayrıldı. Her grupta tespit edilen üropatoloji oranları diğer gruplarla karşılaştırıldı. Gruplardaki ürolojik patoloji oranları sırasıyla %83, %75, %55 ve %50 olarak tespit edildi. INR değeri yükseldikçe üropatoloji oranı azalmakla birlikte hiçbir zaman önemsiz düzeye inmedi. Sonuçta INR değeri ne olursa olsun her hastanın ayrıntılı bir şekilde araştırılması gerektiğine karar verildi.

Anahtar Kelimeler: INR, mikroskobik hematüri, ürolojik patoloji

GİRİŞ

Antikoagülan ilaçlar başta pulmoner emboli, derin ven trombozu ve kalp kapak hastalıkları olmak üzere bir çok kardiyovasküler sistem hastalığının tedavi ve takibinde kullanılmaktadır. Kronik olarak oral antikoagülan kullanan hasta grubu genel ilaç kullanan popülasyonun %5'ini oluşturur¹.

Esas kullanım amacı tromboembolik olayları önlemek olan antikoagülanların en sık görülen ve en önemli yan etkisi kanamadır. Antikoagülan tedavi sırasında kanama oranları %12-40 arasında değişmektedir^{2,3}. Bu gruptaki hastalar genelde yaşlı hastalar olduğu için hastalarda ürolojik patoloji bulunma ihtimali de yüksektir. Hastalar antikoagülan tedavi de aldıkları için bu hastalarda görülen hematürinin ayrıntılı bir şekilde araştırılması gerekir. Kronik antikoagülan tedavi alanlarda üriner sistem %40 oranla kanamanın en sık görüldüğü yerdir. Gross hematüri insidansı %20-30'lara mikroskobik hematüri insidansı ise %21'lere kadar çıkmaktadır^{4,5}.

Antikoagülan kullanan hastalar daha önceleri protrombin zamanı (PTZ) ile takip edilmekteydiler. Ancak bu değer her laboratuvarında biraz farklı olmasından dolayı hastaların takibinde standart bir değer yoktu. Bunun yerine 1985 den beri PTZ ile birlikte, hastanın PTZ değerinin tahlilin yapıldığı laboratuvarın ortalama PTZ değerine bölünmesi ile elde edilen INR (*International Normalized Ratio*) değeri kullanılmaya başlamıştır. INR değerinin birimi yoktur ve normal bir insanda 0.9 ile 1.1 arasındadır. Derin ven trombozu gibi daha hafif sayılabilecek hastalıklarda 2.2-2.8 aralığında, kalp kapak protez hastalıklarında ise 2.8-3.2 aralığında tutulmaya çalışılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; antikoagülan kullanan ve daha önceden ürolojik bir patoloji tespit edilmiş olan hastalarda mikroskobik hematüri insidansını belirlemek ve hematürinin sebebinin ilaca bağlı olup olmadığının belirlenmesinde INR düzeyinin etkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

2002 Ocak-2004 Aralık arasında 3 yıl süre ile kalp-damar cerrahisi ve kardiyoloji kliniklerine ru-

tin kontrol için başvuran ve en az 1 aydır oral warfarin tedavisi alan, daha önceden herhangi bir ürolojik patoloji tespit edilmeyen, travma hikayesi olmayan 933 hastadan mikroskobik hematürisi olan 112 hasta çalışmaya dahil edildi. İdrar tetkikinde her büyük büyütme alanında 5 ve üzerinde eritrosit görülen hastalar mikroskobik hematüri olarak kabul edildi ve bu hastalar üroloji kliniği tarafından incelemeye alındı. Makroskobik hematürisi olan hastalar bu çalışmaya alınmadılar. Hastalardan öykü, fizik muayene yanında idrar kültürü, PTZ, INR, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, BUN, kreatin, karaciğer fonksiyon testleri ve 50 yaş üzeri erkek hastalarda PSA tetkiki yapıldı. PSA değeri 4 üzerinde olan hastalardan prostat biyopsisi alındı. Hastalara öncelikle USG yapıldı. Mesane tümörü, mesane taşı veya BPH şüphesi olan hastalara endokardit profilaksisi eşliğinde sistoskopi yapıldı. Hem biyopsi hem de sistoskopi yapılacak hastalar travmaya bağlı kanamayı artırmamak için INR'nin normale düşmesi için 2-3 gün bekletildi. Böbrek taşı, böbrek tümörü ve U-P darlık şüphesi olan kişilere İVP yapıldı. Bu yöntemle de teşhis konulamayan hastalara bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Bazı hastalarda teşhisi kesinleştirmek için tüm tetkikler sırasıyla yapıldı.

Hastaların pıhtılaşma profilleri için aynı cihazda aynı kişi tarafından PTZ ve INR değerlerine bakıldı. INR seviyesi tedavi edici dozun çok üzerinde olan hastalarda 2-3 gün ilaç kesildi. Daha sonra eskiye göre daha düşük dozda olmak kaydıyla 4-5 günlük bir doz ayarlaması yapıldı. INR seviyesi terapötik seviyenin hemen üzerinde olanlarda ise ilaç kesilmedi ve 4-5 günlük daha düşük dozda ilaç uygulaması ile yeni bir ayarlama yapılarak INR seviyesi kontrol altına alındı. Hematüri teşhis edilen hastalar INR seviyelerine göre <1.5, 1.5-2.5, 2.5-3.5, 3.5< olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde Spearman's rho testi kullanıldı.

BULGULAR

Mikroskobik hematüri tespit edilen 112 hastanın 91'i erkek, 21'i kadındı. Yaş ortalaması 63.8 (35-78) idi. İdrar tetkiki ve kültüründe enfeksiyon

tespit edilen, İVP ve ultrasonografisi normal olan 28 hastaya uygun antibiyotik tedavisi uygulandı. 1 ay sonraki kontrolde bu 28 hastanın 8'inde hematürinin devam ettiği gözlemlendi, bu hastalara sistoskopi yapıldı. Üç hastada BPH, bir hastada mesane tümörü teşhis edildi, 4 hastanın sistoskopisi normaldi ve takibe devam edildi.

Tüm hastalarda başlangıç dozu hastanede ayarlanmış olmasına rağmen 8 hastada INR değeri 3.5'un üstündeydi. Bu hastalarda ilaç dozu azaltılarak veya tam olarak kesilerek doz tekrar ayarlandı. Bu hastalarda diğer hastalar gibi USG kontrolüne alındı ve INR değerleri 2'nin altına düşünce 4 hastanın hematürisi düzeldi. Diğer hastalarda teşhis edilen mesane tümörü, böbrek taşı ve üriner enfeksiyon tedavi edildi.

Üropatoloji	Hasta sayısı (%)
Enfeksiyon	29 (%25.8)
BPH	20 (%17.8)
Taş	8 (%7.1)
Mesane tümörü	3 (%2.6)
Prostat kanseri	2 (%1.8)
Böbrek kisti	4 (%3.6)
Anjiyomiyolipom	2 (%1.8)
Böbrek tümörü	1 (%0.9)
UP darlık	2 (%1.8)
Üreterosel	1 (%0.9)
Glomerulonefrit	2 (%1.8)
INR seviyesi düşünce düzelen	4 (%3.6)
Sebep bulunamayan (21'i kendiliğinden kayboldu 20'si devam ediyor)	41 (%36.6)
Toplam	119 (%106.1)

Tablo 1. Tespit edilen üropatolojiler (Not: Tespit edilen üropatoloji oranının hasta sayısından fazla olmasının sebebi bazı hastalarda birden fazla üropatoloji tespit edilmesidir)

İlk değerlendirmede BPH tespit edilen 17 hastanın 3'üne transvezikal prostatektomi, 2'sine TUR yapıldı. Hastaların kardiyolojik sorunları da göz önüne alınarak 12 hastaya alfa bloker tedavisi başlandı. 1 ay sonraki kontrolde hematürisi devam eden 2 hastaya sistoskopi yapıldı ancak normal olarak değerlendirildi. Hematüri ile birlikte proteinürisi de olan 6 hasta nefroloji ile konsülde edildi

ve günlük 1 gramdan fazla protein kaybeden 2 hastaya biyopsi yapıldı ve glomerulonefrit tanısı kondu. PSA sı 4'ün üzeri olan 7 hastaya biyopsi yapıldı ve 2 hastada prostat kanseri teşhisi konuldu. Ürolojik kanser teşhis edilen hastalara BT ve gerekli durumlarda da MRI yapıldı.

Mikroskopik hematürinin nedeninin bulunamadığı 46 hastada 1 ay sonra tekrar tetkik edildi. 1 ay sonraki kontrolde hematürisi devam eden 23 hasta tekrar araştırıldı 3 hastaya daha teşhis konuldu. İkinci incelemeler sonucunda hematüri nedeni teşhis edilemeyen hasta oranı %36.6'ya düştü. Ürolojik patolojiler Tablo 1'de ve INR seviyelerine göre her grupta teşhis edilen ürolojik patoloji oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

	<1.5	1.5-2.5	2.5-3.5	>3.5
Hasta sayısı	18	57	29	8
Üropatoloji sayısı ve oranı	15 (%83)	43 (%75)	16 (%55)	4 (%50)

Tablo 2. Üropatoloji tespit edilen hastaların INR seviyelerine göre dağılımı

TARTIŞMA

Oral antikoagülanlar 1950'lerden beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların en önemli yan etkisi kanamadır. Kanama başlıca GIS, beyin retroperitoneal bölge ve peritoneal kavitede olmakla birlikte en sık görüldüğü yer üriner sistemdir. Üriner sistem kanamaları antikoagülanlara bağlı kanamaların %40'ını oluşturur⁶. Bu kanamalar genellikle mikroskopik olmakla beraber bazen makroskopik de olabilmektedir. Biz bu çalışmamıza rutin kontroller sırasında mikroskopik hematüri tespit edilen hastaları dahil ettik.

Literatürde mikroskopik hematürinin tanımı ile ilgili kesin bir görüş birliği yoktur. Bir büyütme sahasında 1'den, 3'den veya 5'den fazla eritrositi mikroskopik hematüri olarak kabul eden çalışmalar vardır⁷⁻⁹. Biz çalışmamızda alt sınır olarak 5 eritrositi aldık. Bu tür hastaların araştırılmasında idrar tetkiki ve idrar kültürünün yanında USG, İVP ve sistoskopinin yapılması gerekliliği konusunda genel olarak fikir birliği vardır. Konuyla ilgili yapılan bir çalışmada hematüri değerlendirilmesinde İVP'nin sensitivitesi %29 sistoskopinin sensitivitesi %42 her ikisinin birlikte ise %71 olarak bulunmuş ve ikisinin birlikte yapılması önerilmiştir¹⁰.

HEMATÜRİNİN INR SEVİYESİ İLE İLİŞKİSİ
(*The Relationship Between INR Level and Hematuria*)

Üriner sistem tümörlerinin araştırıldığı 1930 hastada USG'nin tek başına yapılması ile İVP ile birlikte yapılması karşılaştırılmış ve her iki tetkik birlikte yapıldığında üst üriner sistem tümörlerinin tümünün teşhis edilebileceği iddia edilmiştir. Aynı çalışmada 40 yaş altı hastalarda da mutlaka sistoskopi yapılması gerektiği sonucuna da varılmıştır¹¹.

Yine mesane tümörünün teşhisi ile ilgili yapılan bir çalışmada Atsü ve ark. sistoskopiye göre çok daha az invaziv bir yöntem olan NMP22'nin hematüri ve piyüriden etkilenip etkilenmediğini araştırmışlar ve sonuçta hem hematurinin hem de piyürinin NMP22 sonuçlarını önemli ölçüde etkilediği ve yalancı-positif sonuca neden olduğu için mesane tümör tanısında sistoskopinin altın standart olarak kalması gerektiğini savunmuşlardır¹².

Hematüri şiddeti ve antikoagülan seviyesi genellikle üriner patolojinin ciddiyeti ile doğru orantılı değildir. İlaç seviyesi ile hematüri insidansı arasındaki ilişkinin araştırıldığı 296 hasta içeren bir çalışmada ikisi arasında bir ilişki bulunamamıştır⁶.

Antikoagülan alan hematüri hastalarda rutin tetkiklerin tümü yapılmalı mı? Bu tür hastalar ne kadar detaylı araştırılmalıdır? Van Savage ve ark. oral antikoagülan kullanan ve hematurisi olan hastalarda yaptıkları araştırmada bu hastaların %30'unda hematüri ile birlikte önemli bir üropatolojinin olduğunu ve travma hikayesi yok ise hastaların tam bir ürolojik incelemeye tabi tutulmaları gerektiğini savunmuşlardır¹³. INR'si yüksek hematüri hastalarda ilacı kesince INR düşer ve hematüri ortadan kalkarsa bu kanamanın ilaca bağlı olma ihtimali yüksek, ama kesin değil. Çünkü tümörlere bağlı kanamaların bir kısmı intermitantdır. Ayrıca kanamanın bir kısmı fiziksel aktivite artışı ile de ilgilidir. Bizim bir hastamızda 1 ay sonraki kontrol tetkikinde hematüri ortadan kalkmış olmasına rağmen hastada kaliks taşı tespit edildi. Bir diğer hastamızda da INR normale düşmesine rağmen kanama devam ediyordu ve bu hastada mesane tümörü teşhis edildi. Mohr ve ark. yaptıkları çalışmada bir

süre sonra idrar tetkiklerini tekrarlamışlar ve hematurisi kaybolan hastalarda biri mesane tümörü olmak üzere 3 hastada ciddi üriner patoloji tespit etmişler. Bunun yanında hematurisi devam eden hastaların da %66'sında herhangi bir patoloji bulamamışlar¹⁴.

Tablo 2'de de gördüğümüz gibi INR seviyesi yükseldikçe üriner patoloji bulma oranı düşüyor. Gruplar arasındaki fark anlamlıdır (p<0.01). Grup 4'te ise bu oran %50'ye kadar düşüyor. Ancak bu grupta bile hastaların yarısında bir ürolojik patoloji olduğu için INR si yüksek hastalarda da mikroskopik hematurinin sebebinin detaylı bir şekilde araştırılması gerektiğine inanıyoruz. Green ve ark. asemptomatik mikroskopik hematurinin sebebini araştırırken, tetkiklerin yaş grupları göz önüne alınarak yapılması gerektiğini ve okul çağı ve gençlerde invaziv tetkikleri yapmanın gereksiz olduğunu savunmuşlar¹⁵. Ancak bu her zaman geçerli olmayabilir. Nitekim bizim böbrek tümörü tespit edilen hastamız 38 yaşında idi.

Bazı araştırmacılar oral antikoagülan kullanan hastalarda görülen hematüri insidansının hastanın yaşı ile olan ilgisini araştırmışlar ve yaş ile hematüri arasında hiç bir ilişki bulamamışlar. Bu araştırmacılar kanamanın yaştan daha çok ilacın dozu ile ve INR seviyesi ile ilgili olduğunu savunmuşlardır¹⁶⁻¹⁸. Diğer bazı çalışmalar ise tam tersine hastanın yaşı arttıkça kanamanın da arttığını göstermiştir^{19,20}. Fihn SD ve ark ise 80 yaş üzerinde yaşın etkili olduğunu, daha düşük yaşlarda ise yaşla birlikte kanamanın artmadığını bildirmişler²¹.

Biz de warfarin kullanan hastalarımızda görülen hematüri ve üropatoloji insidansının yaşla olan ilişkisini araştırdık. Tablo 3 ve Tablo 4'te görüldüğü gibi hastaların hematüri değerleri birbirlerine oldukça yakın. Çalışmamızda kanamanın yaşla birlikte arttığını gösterecek bir bulguya rastlamadık. Bu açıdan oral antikoagülan kullanan hastalarda görülen hematurinin hastanın yaşından ziyade ilaç ve INR seviyesine bağlı olabileceği sonucuna vardık.

Yaş grupları	Hasta sayısı	INR seviyesi (ort.)	Hematüri sayısı ve yüzdesi (%)	p>0.05 x ² =2.07
35-50	93	2.51±0.4	7 (7.5)	
50-65	451	2.43±0.7	55 (12.1)	
65-78	389	2.68±0.5	50 (12.8)	

Tablo 3. 933 hastada görülen hematurinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	Hasta sayısı	INR seviyesi (ort.)	üropatoloji sayısı ve yüzdesi (%)	p>0.05 x ² =1.14
35-50	93	2.51±0.4	5 (5.3)	
50-65	451	2.43±0.7	35 (%7.8)	
65-78	389	2.68±0.5	34 (%8.7)	

Tablo 4. 933 hastada görülen üropatolojilerin yaş gruplarına göre dağılımı

Böbrek biyopsisi alınması konusu da tam açıklığa kavuşmuş değildir. Böbrek biyopsisinin sadece glomerüler patolojiyi ortadan kaldırmak için yapılabileceği belirtilmiştir²². Genellikle günlük protein atılımı 1 gram'ı geçen hastalarda önerilmektedir.

INR seviyesi yüksek olan hastaların beşinde mikroskopik hematüri ilk kontrollerinde tespit edilmişti. Bu tür hastalarda kanamaya özellikle hastaneden taburcu olduktan sonraki ilk 1 ayda en sık oranda rastlanmaktadır. Landefeld CS ve ark. Warfarinin ilk 1. ayda sebep olduğu kanamanın 1. yıldan sonra görülenden 10 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir²³. Bunu operasyona bağlı karaciğer fonksiyonlarının bozulması sonucunda pıhtılaşma faktörlerinin yeterince sentezlenememesine ve fiziksel aktivitedeki artışa bağlamışlardır.

Bizim çalışmamızda da olduğu gibi bu tür hastaların çoğu diğer servislerde tetkik edilmiş hastalardır. Onun için bu hastalarda hematürinin gerçekten olup olmadığını bizim de kontrol etmemiz gereklidir. Eğer idrar tahlili sadece dipstick yöntemi ile bakıldı ise bu yöntemin yalancı pozitif sonuç vermesine neden olan hemoglobulin, hemosiderin ve miyoglobulin gibi pigmentler araştırılmalıdır²⁴. Hematüri sebepleri araştırılırken dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan birisi de enfeksiyon teşhis edilmiş hastaların, enfeksiyon tedavisi sonrası kontrole çağırılması ve hematüri düzelmiş bile olsa diğer patolojiler yönünden dikkatli bir şekilde araştırılmasıdır. Çünkü bazı ürolojik kanserler intermittan kanamaya sebep olmaktadır.

Çalışmamızda antikoagülan kullanan hastalarda mikroskopik hematüri insidansı %12 olarak bulunmuştur. Bir çok hastalık, ilaç ve egzersiz gibi durumlar hematüriye sebep olabilir. Şu an için elimizde kanamanın antikoagülan tedaviye bağlı olduğunu gösterecek kesin ipuçları yok. INR değeri yüksek olan mikroskopik hematürilerde ürolojik patolojiye rastlama oranı azalmakla birlikte hiçbir zaman önemsiz bir seviyeye inmediği için bu hastalarda da ayrıntılı ürolojik inceleme yapılmalı ve

hematüri gerek mikroskopik olsun gerekse makroskopik olsun öykü alma sırasında özellikle antikoagülanların da sorgulanması gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- 1- **Culclasure TF, Bray VJ, Hasbargen JA:** The significance of Hematuria in the Anticoagulated patient. Arch Intern Med. 154: 649-52, 1994.
- 2- **Landefeld CS, Goldman L:** Major bleeding in outpatients treated with warfarin: Relation and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. Am J Med. 87: 144-152, 1989.
- 3- **Landefeld CS, Rosenblatt MW, Goldman L:** Bleeding in outpatients treated with warfarin: The prothrombin time and important remediable lesions. Am J Med. 87: 153-159, 1989.
- 4- **Garcia-Vicente JA, Costa Pages J and Salva Lacombe P:** Drug-induced hematuria. Hematuria inducida por farmacos. Med. Clin. 100: 110-4, 1993.
- 5- **Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al:** Home screening for hematuria: Results of a multiclinic study. J. Urol. 148: 289-92, 1992.
- 6- **Zweifler AJ, Coon WW and Willis PW:** Bleeding during anticoagulant therapy. Am Heart J. 71: 118-123, 1966.
- 7- **Fracchia JA, Motta J, Miller LS, et al:** Evaluation of asymptomatic microhematuria. Urology 46: 484-489, 1995.
- 8- **Thaller TR, Wang LP:** Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults. Am Fam Physician 60: 1143-1154, 1999.
- 9- **Finney J, Blaum N:** Evaluation of hematuria. Postgrad med 85: 44-7, 1989.
- 10- **Cuttino JT, Clark RL, Feaster SH, et al:** The evaluation of gross hematuria in anticoagulated patients: Efficacy of IV urography and cystoscopy. AJR 149: 527-8, 1987.
- 11- **Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al:** A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J. Urol. 163: 524-527, 2000.
- 12- **Atsü N, Ekici S, Öge Ö, et al:** False-positive results of the NMP22 test due to hematuria. J Urol 167: 555-558, 2002.
- 13- **Van Savage JG, Fried FA:** Anticoagulant associated hematuria: A prospective study. J urol, 153: 1594-96, 1995.
- 14- **Mohr DN, Offort KP, Owen RA:** Asymptomatic microhematuria and urologic disease: A population-based study. JAMA, 256: 224-229, 1986.
- 15- **Greene LF, O'Shaughnessy EJ Jr, Hendricks ED, et al:** Study of five hundred patients with asymptomatic hematuria. JAMA, 161: 610-3, 1956.

HEMATÜRİNİN INR SEVİYESİ İLE İLİŞKİSİ
(*The Relationship Between INR Level and Hematuria*)

- 16- **Poli D, Antonucci E, Lombardi A, et al:** Low rate of bleeding and thrombotic complications of oral anticoagulant therapy independent of age in the real-practice of an anticoagulant clinic. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14: 269-275, 2003.
- 17- **Fihn SD, McDonell M, Martin D, et al:** Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin optimized outpatient follow-up study group. *Ann Intern Med*, 118: 511-520, 1993.
- 18- **Bussey HI, Rospond RM, Quandt CM, et al:** The safety and effectiveness of long-term warfarin therapy in an anticoagulant clinic. *Pharmacotherapy*, 9: 214-219, 1989.
- 19- **Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, et al:** Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med*, 165: 1527-1532, 2005.
- 20- **Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, et al:** Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors *Arch Intern Med*, 153: 1557-1562, 1993.
- 21- **Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al:** The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Annals of Internal Medicine*, 124: 970-979, 1996.
- 22- **Sutton JM:** Evaluation of hematuria in adults. *JAMA*, 263: 2475-80, 1990.
- 23- **Landefeld CS, Beyth RJ:** Anticoagulant-related bleeding: Clinical epidemiology, prediction and prevention. *Am J Med*, 95: 315-328, 1993.
- 24- **Sevük M, Danışman A, Bircan K, Şahin H:** Üriner sistem hastalıklarında semptomatoloji ve klinik muayene; Temel Üroloji. Editörler: Anafarta K, Gögüş O, Bedük Y, Arkan N: 71-92, Güneş kitabevi, Ankara, 1998.