

PANDEMİ DÖNEMİNDE DERİN VEN TROMBOZU OLAN HASTALARIN TEDAVİSİ

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH DEEP VEIN THROMBOSIS DURING THE PANDEMIC

Meral EKİM¹, Hasan EKİM²

¹ Yozgat Bozok Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yozgat, Türkiye

² Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Yozgat, Türkiye

ÖZET

Amaç: Venöz tromboembolizm (VTE), derin ven trombozu (DVT) ve akut pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere venöz dolaşımında oluşan tüm patolojik trombozların genel adıdır. Amacımız pandemi döneminde DVT nedeniyle tedavi edilen hastaların sonuçlarını değerlendirmek ve antikoagülan tedavide kullanılan ilaçların etkilerini ilgili literatür ışığında tartışmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmamız Nisan 2020 ile Nisan 2022 tarihleri arasında DVT nedeniyle tedavi edilen 25 hastayı kapsamaktadır. Hastaların tedavisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ve varfarin (coumadin) birlikte başlandı. International Normalized Ratio (INR) değeri aralıklı olarak ölçülerek varfarin dozu ayarlandı. INR değerinin 2-3 arasında sürdürülmesi hedeflendi. INR hedef değerlerde sürdürülemeyen hastalarda varfarin tedavisi sonlandırılarak rivaroksaban tedavisine geçildi.

Bulgular: Çalışma kapsamına giren 14 (% 56) kadın ve 11 (%44) erkek hasta vardı. Yaşları 21 ile 85 arasında değişmekte ve ortalama yaş ise 56.12±17.39 yıl idi. DVT, 10 hastada sağ alt ekstremitede 15 hastadaysa sol alt ekstremitede lokalizedi. D vitamini düzeyi bir kadın hastada normal düzeydeydi, diğer 24 hastada D vitamini eksikliği vardı. Hastalardan dördü hariç INR değerleri hedeflenen değerlerde sürdürüldü. INR düzeyi 4,5 ve 4,8 olan iki hastada hafif burun kanaması oldu. Hastalarımızda başka bir komplikasyon olmadı.

Sonuç: Hastaların alkol, bitkisel takviye ürünleri kullanmamaları ve diyetlerinde aşırı değişiklikler yapmamaları halinde serimizde olduğu gibi pandemi döneminde bile birçok hastada varfarin tedavisiyle antikoagülan tedavi sürdürülebilir. Varfarin tedavisi ile hedef INR değerlerini sürdüremeyen az sayıda DVT hastasında rivaroksaban veya diğer yeni direkt oral antikoagülan ilaçlarla tedaviye geçebilir.

Anahtar Kelimeler: Derin Ven Trombozu, Varfarin, Coumadin, Rivaroksaban

ABSTRACT

Objective: Background: Venous thromboembolism (VTE) is the general name for all pathological thrombosis that occurs in the venous circulation, including deep vein thrombosis (DVT) and acute pulmonary embolism (PE). Our aim is to evaluate the results of patients treated for DVT during the pandemic period and to discuss the effects of drugs used in anticoagulant therapy in the light of the relevant literature.

Method: Our study includes 25 patients treated for DVT between April 2020 and April 2022. Low molecular weight heparin (LMWH) and warfarin (coumadin) were started together in the treatment of the patients. The warfarin dose was adjusted by measuring the International Normalized Ratio (INR) value intermittently. It was targeted to maintain the INR value between 2 and 3. In patients whose INR values could not be kept within the target values, warfarin treatment was discontinued and rivaroxaban treatment was started instead.

Results: There were 14 (56%) female and 11 (44%) male patients in the study. Their ages ranged from 21 to 85 years and the mean age was 56.12±17.39 years. DVT was localized in the right lower extremity in 10 patients and in the left lower extremity in 15 patients. Vitamin D level was normal in the only one female patient, while the remaining 24 patients had vitamin D deficiency. INR values were continued at the target values except for four patients. Minor bleeding (epistaxis) occurred in two patients with INR levels of 4.5 and 4.8, respectively. There were no other complications in our patients.

Conclusion: If the patients do not use alcohol, herbal supplements and do not make excessive changes in their diet, anticoagulant treatment can be continued with warfarin treatment in many patients, even during the pandemic period, as in our series. A very small number of DVT patients who fail to maintain target INR values with warfarin, therapy can switch to treatment with rivaroxaban or other new direct oral anticoagulant drugs.

Keywords: Deep Vein Thrombosis, Warfarin, Coumadin, Rivaroxaban.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hasan EKİM, Prof. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Yozgat, Türkiye. E-mail: drhasanekim@yahoo.com

Bu makaleye atf yapmak için / Cite this article: Ekim, M., & Ekim, H. (2023). Pandemi Döneminde Derin Ven Trombozu Olan Hastaların Tedavisi. *Gevher Nesibe Journal of Medical & Health Sciences*, 8 (4), 1029-1035. <http://doi.org/10.5281/zenodo.10048537>

GİRİŞ

Venöz tromboembolizm (VTE), derin ven trombozu (DVT) ve akut pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere venöz dolaşımında oluşan tüm patolojik trombozların genel ismi olup, Avrupa'da en yaygın üçüncü ölüm nedenidir (1). VTE gelişimi ile ilgili olarak ileri yaş, hareketsizlik, cerrahi girişim, obezite, vasküler travma, inflamasyon gibi birçok risk faktörü belirlenmiştir, ancak VTE ilişkili biyokimyasal mekanizmaların çoğu çözülememiştir (2). Venöz trombus oluşumu, trombositler, lökositler, eritrositler ve fibrinin hayati bir rol oynadığı karmaşık ve dinamik bir fizyolojik süreci içerir (3).

DVT tedavisinin amacı PE, pulmoner hipertansiyon, periferik venöz hastalık, VTE nüksü ve post trombotik sendrom gibi kronik komplikasyonları önlemektir. Günümüzde DVT tedavisinde heparin, düşük moleküler heparin (DMAH), varfarin (coumadin) ve yeni direkt oral antikoagülan ilaçlar (F2 inhibitörleri ve faktör Xa inhibitörleri) kullanılmaktadır. DVT tedavisinde kullanılan başlıca DMAH'ler enoksaparin, dalteparin, tinzaparin, bemiparin ve nadroparindir. Heparin ve DMAH parenteral uygulandığından, uzun süreli tedavide gebelik gibi bazı durumlar hariç tedaviye oral antikoagülanlarla devam edilir.

Koagülasyon kaskadında faktör II, VII, IX, X üzerinde etkili olan bir K vitamini antagonistisi olan varfarin (coumadin), en yaygın kullanılan oral antikoagülan ilaçtır. Varfarin, çok sayıda gıda ve ilaçla farmakolojik olarak etkileşime girdiği gibi terapötik aralığı da dardır. Ayrıca, metabolizmasında ve etkisinde rol oynayan enzimlerin (CYP2C9 ve VKOR-C1) polimorfizmlerinden de etkilenir (1). Varfarin, tatlı yonca yiyen ineklerdeki anormal kanamanın araştırılması esnasında tesadüfen izole edilen ve 60 yılı aşkın bir süredir tromboembolik hastalıkların tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan oral antikoagülan ilaçtır. VTE dışında varfarin tedavi gerektiren durumlar arasında atriyal fibrilasyon, kardiyembolik iskemik inme, protez kalp kapağı ve antifosfolipid antikor sendromu da vardır (4).

Varfarinin yetersiz dozu trombozu önleyemediğinden, fazla dozu da kanamaya eğilim oluşturduğundan aralıklı olarak dozunun tayini gerekir. Bu amaçla uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) kullanılır. Diyetle K vitamini alımındaki dalgalanmalar, varfarin ile tedavi edilen hastalarda INR değerinde oynamalara yol açabilir. Ayrıca çeşitli besin takviyeleri ve bitkisel ürünlerin kullanımındaki artışta, antikoagülan düzeylerinde istenmeyen sonuçlara yol açabilmektedir (5). Bu nedenle, doz aralığı takibi gerektirmeyen, ilaç-gıda etkileşimlerini en aza indiren, kanama komplikasyonları daha az olan ancak varfarin kadar etkili olan ve koagülasyon kaskadındaki anahtar hedef molekülleri inhibe eden yeni oral antikoagülanların geliştirilmesi için araştırmalar yapılmıştır. Araştırmalar sonucu yeni oral antikoagülan ilaçlar klinik pratiğe girmiştir (6). Yeni oral antikoagülanlar, standart oral K vitamini antagonistlerinden farklı olarak, ilk dozdan itibaren aktifler ve düzenli antikoagülan aktivite izlemi olmaksızın sabit doz uygulamasına izin veren öngörülebilir farmakokinetik özelliklere sahiptirler (7). Yeni oral antikoagülanları kullananların rutin takibine gerek yoktur. Ancak, zayıflarda, yaşlı bireylerde, ilaca uyum sorunları olan bireylerde, böbrek yetersizliğinde, tedavi esnasında kanama veya tromboz gibi komplikasyonlar olanlarda, intoksikasyon durumlarında kan seviyesini belirlemek gerekebilir (8). Yeni geliştirilen oral antikoagülanların, ciddi ilaç ve besin etkileşimi yoktur, sabit dozda kullanılıp monitorizasyon gerektirmemesi ve etkilerinin hızlı başlayıp hızlı bitmesi avantajlı görünmektedir.

Sağlık kuruluşlarının öncelikli hedefi pandemi döneminde COVID-19 hastalarının tedavi ve bakımına odaklandığından, özellikle antikoagülan tedavi gören hastalar olumsuz etkilenmiştir. Şüphesiz INR takibi gereken başta VTE olan hastalar olmak üzere bu ölümcül viral hastalıktan korunmak için sağlık kuruluşlarına hastaların gelmek istememelerinin de olumsuz katkısı olmuştur. Amacımız pandemi döneminde DVT nedeniyle tedavi edilen hastaların sonuçlarını değerlendirmek ve antikoagülan tedavide kullanılan ilaçların etkilerini literatür ışığında tartışmaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Nisan 2020 ile Nisan 2022 tarihleri arasında DVT nedeniyle tedavi edilen 25 hastayı kapsamaktadır. Uygulanan kısıtlamalar nedeniyle kontrole gelemeyen hastalar çalışma kapsamına dahil edilmedi. DVT tanısı fizik muayene ve wells skoru değerlendirilerek kondu ve venöz doppler ultrasonografi ile kesinleştirildi. Rutin laboratuvar tetkiklerinin yanında D vitamini, B12 vitamini, folat ve magnezyum (Mg) düzeyleri de ölçüldü. COVID-19 pandemisi nedeniyle tüm hastalardan rutin akciğer grafisi istendi.

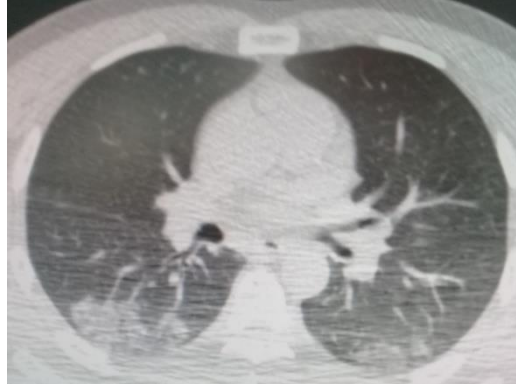
Pandemi döneminde DVT olan hastalarımızın hiçbirinde kateter bazlı girişimler uygulamadık. Hastaların tedavisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ve varfarin (coumadin) birlikte başlandı. International Normalized Ratio (INR) değeri aralıklı olarak ölçülerek varfarin dozu ayarlandı.

INR değerinin 2-3 arasında sürdürülmesi hedeflendi. INR değerlerinin en az 5-7 günlük bir tedaviden sonra hedef değerlere ulaşan hastalarda parenteral DMAH kesilerek yalnız oral coumadin ile tedaviye en az 6 ay süreyle devam edildi. INR değerleri hedef değerlerde sürdürülemeyen hastalarda coumadin tedavisi sonlandırılarak yeni direkt oral antikoagülan ilaçlardan rivaroksaban ile tedaviye devam edildi. Rivaroksaban tedavisinde ilk üç hafta günde iki kez 15 mg rivaroksaban tablet, daha sonra günlük tek doz 20 mg rivaroksaban tablet ile tedaviye devam edildi. Rivaroksaban başlanan hastalarda aralıklı karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ölçüldü. Bulgular yüzde ve standart sapma olarak ifade edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına giren 14 (% 56) kadın ve 11 (%44) erkek hasta vardı. Yaşları 21 ile 85 arasında değişmekte ve ortalama yaş ise 56.12 ± 17.39 yıl idi. DVT, 10 hastada sağ alt ekstremitede 15 hastadaysa sol alt ekstremitede lokalizedydi.

Tüm hastalarımızda magnezyum ve folat düzeyleri normal idi. D vitamini ise ancak bir kadın hastada normal düzeydeydi, diğer 24 hastada D vitamini eksikliği vardı. Ortalama D vitamini düzeyi 12.43 ± 7.30 idi. Üç kadın ve üç erkek hastada B12 vitamini eksikliği de vardı. Gerekli konsültasyonlarda yapılarak hastalarımızın vitamin eksiklikleri replase edildi. Daha önce COVID-19 geçiren iki hastanın akciğer grafilerinde retiküler görünüm ve bir hastanın bilgisayarlı akciğer tomografisinde buzlu cam görünümü mevcuttu (Şekil 1).



Şekil 1. Bilgisayarlı akciğer tomografisinde buzlu cam görünümü mevcut

Hastalar 10 ay ile 22 ay süre ile takip edildi (ortalama takip süresi 16 ay). Hastalarımızda izleme süresi içinde gastrointestinal, intrakraniyal veya ekstrakraniyal majör bir kanama olmadı. Sadece INR düzeyi 4,5 ve 4,8 olan ve Coumadin kullanan iki hastada hafif burun kanaması oldu. INR değerleri hedef değerlerde sürdürülünce kanama tekrar etmedi. Hastalarımızda başka bir komplikasyon olmadı. Alkol veya bitkisel destek ürünleri kullandığı için INR değeri hedeflenen düzeylerde sürdürülemeyen dört hastada coumadin tedavisi kesilerek yerine rivaroksaban ile tedaviye devam edildi.

Tedavinin başlangıcından 6 ay sonra venöz doppler ultrasonografi tekrarlanarak tromboze venöz segmentler değerlendirildi. Hastalardan %80'inde trombozun rekanalize olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

Varfarin, çoklu aktif metabolik yolları içeren metabolizması nedeniyle sıklıkla gıdalar ve ilaçlarla etkileşimlere girmektedir. Omega 3, ginkgo biloba, yeşil ve siyah çaylar, St. John's wort ve E vitamini gibi takviyeler, sarımsak ve greyfurt gibi besinler de varfarin ile önemli etkileşime girebilirler (9). Çalışmalar, gıdadaki K vitamini içeriğinin INR ile doğrudan ilişkili olduğunu gösterse de, INR değerini varfarinin terapötik aralığında tutmak için K vitamini içeren gıda kaynaklarının düzenli tüketimi önemlidir. K vitamini (2-metil-3-etil-1,4-naftokinon), 1929'da Henrik Dam tarafından bir antihemorajik faktör olarak tanımlanmıştır. K vitamini adı, yağda çözünür olarak sınıflandırılan Danca (Koagülasyon) kelimesinin ilk harfinden türetilmiştir (9). K vitamininin ana işlevi, hepatik protrombin sentezi, koagülasyon faktörleri ve antikoagülan proteinler için enzimatik bir kofaktör olarak hareket etmektir (9).

K vitamininin önerilen dozu günde 1 µg/kg'dır. K vitamini, bazı bitkisel gıdalarda, bazı bitkisel yağlarda ve bazı hayvansal gıdalarda büyük miktarlarda bulunur. Meyvelerin ve sebzelerin kabuğu, etli kısımlarından daha yüksek K vitamini konsantrasyonları içermektedir. K vitamini içeren gıdaların birincil kaynakları koyu yeşil sebzeler ve yağlardır. Genellikle gözden kaçan diğer K vitamini kaynakları işlenmiş gıdaları ve fast-food'ları içerir (5). Yağlar sadece önemli bir K vitamini kaynağı olmakla kalmaz, aynı zamanda gıdalardaki K vitamini emilimini de artırabilir. K vitamini içeriği en yüksek olan yağlar arasında kolza tohumu (kanola), soya fasulyesi ve zeytinyağı bulunur (5). Çevresel ve coğrafi faktörler, flüoresan ve doğal ışık insidansı gibi bazı faktörler gıdalardaki K1 vitamini konsantrasyonlarını etkileyebilir. Ancak pişirme, dondurma, kurutma ve ışınlama K vitamini konsantrasyonunu düşürmez (9). Diyetten alınan K vitamini ince bağırsakta emilir ve şilomikronlara dahil edilir, lenfatik yollarla taşınır, safra tuzları ve pankreatik sıvı varlığında emilir ve karaciğere erişir (9). K vitamini içeriği yüksek ürünlerin tüketilmesi, koagülasyona ve kemik metabolizmasına katılan proteinlerin sentezi ile doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle, düzensiz K vitamini tüketimi, varfarin gibi K vitamini antagonsitleri kullananlarda kaçınılmalıdır.

Varfarinin ortalama etkin dozu yaklaşık 5 mg/gün'dür, ancak bazı hastalarda 0,5 mg/gün gibi çok az bir doz yeterli olabildiği gibi bazılarında ise 50 mg/gün kadar yüksek bir doz gerekebilir. Serimizdeyse varfarinin 2.5-7.5 mg'lık dozlarıyla (ortalama 5.4 mg) etkili antikoagülasyon sağlanmıştır. Yaş, cinsiyet, etnik köken, K vitamini alımı, vücut ağırlığı, albümin düzeyi ve etkileşen ilaçlar ile gıdalar gibi etkenlerin tümü bu değişkenliğe katkıda bulunabilir (5).

Alkol, kısa sürede çok miktarda tüketildiğinde varfarin metabolizmasını inhibe ederek varfarinin antikoagülan etkisini güçlendirir. Bununla birlikte, kronik alkol tüketimi, CYP enzim indüksiyonuna ve INR'nin düşmesine neden olur. Alkolün ayrıca proteine bağlanma derecesini değiştirdiği ve böylece varfarinin serbest konsantrasyonunu arttırdığı da gösterilmiştir (5). Herhangi bir miktarda alkol hemorajik inme ve düşme riskini artırır, bu da büyük bir kanama olayıyla sonuçlanabilir. Varfarin ile uzun süreli antikoagülan tedavi alan 58 yaşındaki bir erkekte düşük miktarda alkol (gün aşırı yarım kutu bira) bile INR'yi 8.0'e kadar yükselttiği bildirilmiştir (10). Atkins veya South Beach diyeti gibi yüksek proteinli diyetlerin INR'yi düşürdüğü bildirilmiştir (5). Bu tip diyetlerden de coumadinize hastaları uzak tutmak gereklidir. Bundan dolayı serimizde olduğu gibi alkol veya bitkisel destek ürünleri kullananlarda ve yüksek proteinli diyetleri uygulayanlarda varfarin yerine yeni direkt oral antikoagülan ilaçlar tercih edilebilir.

Yeterli böbrek fonksiyonuna sahip ancak yeni oral antikoagülanların kontrendike olduğu ve COVID-19 ile ilişkili kısıtlamalar nedeniyle varfarin tedavisi ile INR izlemenin pratik olmadığı venöz tromboembolizmlili hastalar için, LMWH veya fondaparinux ile tedavi tercih edilebilir. LMWH ve fondaparinuxs, doz ve antikoagülan yanıt arasında daha iyi bir korelasyona sahiptir ve yakın laboratuvar izlemesi olmaksızın ağırlığa dayalı sabit bir dozun uygulanmasına izin verir (4).

Yeni direkt oral antikoagülan ilaçlar (DOAC) spesifik olarak ya doğrudan trombin ya da aktif haldeki faktör Xa'yı (FXa) bloke ederek etki gösterirler. Dabigatran, direkt ve reversibl etkili trombin inhibitörü olup hem fibrine bağlı olan hem fibrine bağlı olmayan trombin inaktive ederek etki gösteren yeni oral antikoagülan ilaçtır. Lipofobik bir ön ilaç olan dabigatran eteksilat hızla emilir, bağırsaklarda, plazma ve karaciğerde spesifik olmayan esterazlarla hidrolize olarak aktif form olan Dabigatran'a çevrilir. Biyoyararlanımı %6-7 olup, yiyeceklerden etkilenmez ve 2-4 saatte plazma pik düzeyine ulaşır. Yarılanma ömrü 8-12 saattir (11). DVT tedavisinde, 5-10 günlük parenteral antikoagülan tedaviyi takiben günde iki kez 150 mg olarak uygulanır. Bazı durumlarda günde iki kez 120 mg olarak uygulanabilir. Dabigatran hemodiyalizle uzaklaştırılabilen yegâne yeni oral antikoagülan ilaçtır. Dabigatran tedavisinin aPTT, INR ve PT değerlerine her ne kadar çok sınırlı etkisi olduğu bildirilse de bir olguda INR ve aPTT değerleri normalin üç katından daha fazla yükseldiği görülmüştür (12). Bu olguda dabigatran kullanımına bağlı gelişen INR ve aPTT yüksekliği sonucu ciddi üriner kanama olmuştur. Dabigatran dışında, tüm DOAC ilaçlar karaciğerde metabolize edilir ve bu nedenle karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi önemlidir (7).

Aktif faktör Xa, trombin oluşumundaki intrinsek-ekstrinsek kagülasyon kaskadının bir ko-molekülüdür ve hız sınırlayıcı bir adım olarak çok kritik bir rol oynar. Faktör Xa inhibitörleri spesifik olarak endojen antitrombinden bağımsız etki ederek, FXa'yı geri dönüşümlü olarak bloke ederler. Başlıca Faktör Xa inhibitörleri Rivaroksaban, Apiksaban ve Edoksabandır. Faktör X inhibitörlerinin en yaygın yan etkisi kanamadır. Ender olarak bildirilen yan etkileriye karaciğer ve böbrek hasarı, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve lökositoklastik vaskülitir (13). Direkt FXa inhibitörü olan apiksaban, hem

serbest hem de fibrine bağlı FXa ve aktif protrombinazı inhibe eder. Oral yoldan hızla emilir. Yenilen gıdalarla etkileşimleri olmadığından yemeklerle birlikte veya aç karna alınabilir. Apiksoban da rivaroksaban gibi öncesinde düşük moleküler ağırlıklı heparinler ile parenteral tedavi gerektirmez. DVT tedavisinde ilk yedi gün günde iki kez 10 mg tablet daha sonra ise günde iki kez 5 mg'lık apiksoban tablet ile tedaviye devam edilir.

Edoksaban, oral yoldan etkili bir FXa inhibitörüdür ve yarı ömrü 10-14 saattir. VTE edoksaban tedavisinden önce 5-10 gün parenteral antikoagülan tedavi uygulanarak daha sonra edoksaban günde bir kez 60 mg edoksaban ile tedaviye devam edilir. Kreatinin klirensi % 15-50 arasında olanlarda, 60 kg'dan zayıf olanlarda ve potent P-glikoprotein inhibitörü kullanan hastalarda 30 mg/gün dozunda devam edilir (14).

Rivaroxaban, oral olarak uygulanan, doğrudan, geri dönüşümlü, rekabetçi, hızlı ve doza bağımlı bir faktör Xa inhibitörüdür (15). Rivaroxaban, Faktör Xa'yı inhibe ederek hem ekstrinsek hem de intrinsek yollarla trombin oluşumunu önleyen yeni oral antikoagülan ilaçtır. Oral alımdan 3 saat sonra maksimum inhibitör aktiviteye ulaşılır ve etki 8-12 saat sürer (1). Literatürde rivaroksaban ile tedavi edilen hastalarda şiddetli ve hatta ölümcül akut karaciğer toksisitesi vakaları bildirilmiştir (7). Rivaroksaban ile hem hepatoselüler hem de kolestatik karaciğer hasarı paternleri bildirilmiştir (7). Şiddetli hepatotoksosite genellikle rivaroksaban tedavisinin başlamasından itibaren 15 gün içinde meydana gelmiştir. Hepatotoksosite genellikle ilk yedi gün içinde ortaya çıkmıştır (7). Yeni oral antikoagülan ilaçları kullanan hastaların karaciğer fonksiyon testlerinin yıllık olarak izlenmesini öneren kılavuzlar vardır (7). Rivaroksaban tedavisi gören bir hasta da tedavinin beşinci gününden sonra, hastanın kreatinin düzeylerinde artış olduğu gözlenmiş ve interstisyel nefrit tanısı konmuştur (13). Rivaroxaban %2 oranında gastrik dispepsiye neden olabilir (16). Rivaroksabanın sitotoksik etkisinin yanı sıra aktif bir ilaç olması nedeniyle gastrointestinal yan etkilerin hem sistemik antikoagülan etkisine hem de intraluminal absorbe olmayan ilacın topikal antikoagülan etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Post-trombotik sendrom (PTS), ciddi bir DVT komplikasyonudur. Doppler Ultrasonografide rezidüel ven trombüsü (RVT) PTS ile ilişkilendirilebilir (17). Ne yazık ki çok sayıda DVT hastasında (%8 ila %70 arasında değişen) PTS geliştiği bildirilmiştir (17). PTS, venöz topallama, ağırlık/yorgunluk ve ekstremitelerde kronik ağrı veya kramp gibi bir dizi tipik semptom ve ödem, deride renk değişikliği ve venöz ektazi gibi klinik belirtilerle karakterize kronik bir komplikasyondur. PTS, sağlıkla ilgili yaşam kalitesini önemli ölçüde bozar ve önemli ekonomik kayıplara neden olur (17). PTS gelişimi ile ilişkili faktörler, ileri yaş, obezite, ipsilateral DVT öyküsü, mevcut trombozun iliak-femoral yerleşimi, akut semptomların gecikmiş iyileşmesi ve düşük kaliteli varfarin tedavisidir (17). PTS'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. RVT, venöz kapakların harabiyeti ve akut lokal inflamatuvar süreçlerin damar duvarına verdiği zararlar sonucu gelişen venöz hipertansiyonun katkısı sonucu PTS geliştiği görüşü kabul görmektedir (18).

PTS semptom ve bulguları akut ve subakut DVT sırasında gözlenenlere benzemekte olup, PTS'li hastaların çoğu akut DVT atağından en az 6 ay ila 2 yıl sonra semptomatik hale gelir. PTS'nin gerçek klinik tanısı, daha önce DVT'den etkilenmiş bir bacakta yeni başlayan kalıcı semptom ve bulguların gelişmesiyle doğrulanır (19). Hastalarımızda takip süreleri içinde PTS gelişmesini düşündüren kalıcı semptomlar görülmemiştir.

Rivaroksaban tedavisinin, enoksaparin/varfarin ile karşılaştırıldığında daha düşük bir PTS riski ile ilişkilendirilmiştir (17). Ayrıca uzun süreli tedavide rivaroxaban ve apixaban'ın tekrarlayan DVT' nüksünü önleme açısından diğer oral antikoagülanlardan daha etkili olduğu bildirilmiştir (20). Bilindiği gibi DVT rekürensisi PTS gelişmesinde önemlidir. Ancak, rivaroksaban veya varfarin ile tedavi edilen akut alt ekstremitte DVT'si olan hastalarda yapılan bir gözlemsel çalışmada trombüs rezolüsyonunda herhangi bir farklılık saptanmamıştır (21). Venöz tromboembolizm (VTE) için kullanılan antikoagülanların doğrudan fibrinolitik etkisi yoktur, ancak protrombotik aktivitenin güçlü inhibisyonu trombüsün çözülmesini destekleyebilir ve kolaylaştırabilir. Trombüs rezolüsyonu, ağırlıklı olarak ilk 3 ayda ortaya çıkan dinamik bir süreçtir (21). PTS riskini azaltmak için DVT nüksünün önlenmesi önemlidir. Bunun için hastalar pandemi döneminde bile olsa gecikmeden tedavi edilmelidir.

Türk popülasyonunda antikoagülan kullanımı ile ilgili prospektif çok merkezli bir çalışmada, sık kanama nedenlerinin klinik olarak epistaksis, hematüri, ekimoz ve konjonktival kanama ile ilişkili olduğu, gastrointestinal sistem (GİS) kanamasının daha az sıklıkta olduğu bulunmuştur (22). Yeni oral antikoagülanlarla tedavide ciddi hemorajik komplikasyonlar gelişirse antidatları kullanılabilir.

İdarucizumab dabigatranın, andaksanet alfa ise faktör Xa inhibitörlerinin etkisinin geriye döndürülmesinde kullanılan onaylanmış spesifik antidotlardır (23).

Hemorajik komplikasyonlar antikoagülan tedavinin en sık görülen yan etkileridir. Ekstrakraniyal kanama komplikasyonları, kraniyal kanamaya göre daha sık görülür (24). İleri yaşlılarda ve hipertansiflerde majör kanama, özellikle de kafa içi kanama riski artabilir (1). Oral antikoagülanların GİS yan etkilerini açıklamak için ilacın koagülasyondan bağımsız topikal biyolojik etkisi, sistemik antikoagülan etkisi, topikal antikoagülan etkisi ve ilacın topikal direkt sitotoksik etkisi gibi çeşitli mekanizmalar gün ışığına çıkarılmaktadır (25). Ayrıca, Yeni direkt oral antikoagülanlar, potansiyel olarak ölümcül kapak trombozu riskinin daha yüksek olması nedeniyle protez mekanik kapağı olan hastalarda şu an için kontrendikedir (4). Mekanik kalp kapağı olan hastalarda coumadin tedavisine devam etmek gereklidir.

SONUÇ

Varfarin tedavisi sırasında etkileşime giren bir ilaç, gıda veya bitkisel takviye eklendiğinde, varfarin tedavisi sırasında kesildiğinde veya varfarin tedavisi sırasında aralıklı olarak kullanıldığında klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri meydana gelebilir. Hastaların alkol, bitkisel takviye ürünleri kullanmamaları ve diyetlerinde bariz değişiklikler yapmamaları halinde serimizde olduğu gibi pandemi döneminde bile birçok olguda varfarin tedavisiyle antikoagülan tedavi sürdürülebilir. Varfarin tedavisiyle hedef INR değerlerini sürdüremeyen DVT'li hastalarda rivaroksaban veya diğer yeni direkt oral antikoagülan ilaçlarla da tedaviye geçilebilir. Ancak, bu yeni ilaçları kullanan hastalarda aralıklı karaciğer ve renal fonksiyon testleri uygulanmalıdır.

Teşekkür

Bu çalışmaya katılan tüm katılımcılara teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Araştırma ile ilgili yazarlar arasında herhangi bir çatışma durumu söz konusu değildir.

Yazar Katkıları

Çalışma Çerçevesi, Desen: aa,bb; Materyal, Metot ve Veri Toplama: aa,bb; Analiz Yapma ve Yorumlama: aa, bb; Yazma ve Revizyon: aa,bb.

Finans Desteği

Çalışmanın yürütülmesinde herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Erol G, Kubat E, Kadan M, Karabacak K, Sicim H, Doğancı S, et al. Rivaroxaban use in the treatment of deep vein thrombosis: A single center experience. *Turk J Vasc Surg* 2019;28(1):9-14.
2. Ma N, Yang Y, Liu X, Li S, Qin Z, Li J. Plasma metabonomics and proteomics studies on the anti-thrombosis mechanism of aspirin eugenol ester in rat tail thrombosis model. *J Proteomics*. 2020;215:103631. doi: 10.1016/j.jprot.2019.103631. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31891783.
3. von Brühl, M.L.; Stark, K.; Steinhart, A.; Chandraratne, S.; Konrad, I.; Lorenz, M.; Khandoga, A.; Tirmiceriu, A.; Coletti, R.; Köllnberger, M.; et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J. Exp. Med.* 2012, 209, 819–835.
4. Kow CS, Sunter W, Bain A, Zaidi STR, Hasan SS. Management of Outpatient Warfarin Therapy amid COVID-19 Pandemic: A Practical Guide. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;20(4):301-309. doi: 10.1007/s40256-020-00415-z. PMID: 32458370; PMCID: PMC7247959.
5. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(3):433-51. doi: 10.1517/14740338.5.3.433. PMID: 16610971.
6. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, Ravani A, Sansaro D, Amato M, et al. Old and new oral anticoagulants: Food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev* 2017;31:193-203.
7. Licata A, Puccia F, Lombardo V, Serruto A, Minissale MG, Morreale I, Giannitrapani L, Soresi M, Montalto G, Almasio PL. Rivaroxaban-induced hepatotoxicity: review of the literature and report of new cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(2):226-232. doi: 10.1097/MEG.0000000000001030. PMID: 29120909.
8. Soyer NA. Akılcı ilaç kullanımı: Yeni nesil oral antikoagülanlar. *Ege Journal of Medicine* 2021; 60: Ek Sayı /Supplement 32-35.

9. Minighin EC, Bragança KP, Anastácio LR. Warfarin drug interaction with vitamin K and other foodstuffs. *Rev Chil Nutr* 2020; 47(3): 470-477.
10. Havrda DE, Mai T, Chonlahan J. Enhanced antithrombotic effect of warfarin associated with low-dose alcohol consumption. *Pharmacotherapy*. 2005;25(2):303-7. doi: 10.1592/phco.25.2.303.56955. PMID: 15767245.
11. Durak VA, Koksall O. Yeni Kuşak Oral Antikoagülanlara Bağlı Kanamalarda Acil Servis Yönetimi. *Anatolian J Emerg Med* 2020;3(2); 62-65.
12. Işık F, İnci Ü, Akyüz A. Dabigatran Kullanımı Sonrası Yüksek INR ve aPTT'ye Bağlı Ciddi Üriner Kanama: Olgu Sunumu *Van Tıp Derg* 2023; 30 (1): 105-107.
13. Zafar F, Iqbal AM, Mubarik A, Rojas M, Muddassir S. Rivaroxaban-Induced Acute Interstitial Nephritis: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2019;20:1719-1722. doi: 10.12659/AJCR.917492. PMID: 31748498; PMCID: PMC6883982.
14. Barnes GD, Kurtz B. Direct oral anticoagulants: unique properties and practical approaches to management. *Heart* 2016; 102 (20): 1620-6.
15. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3:514-21.
16. Highlights of prescribing information of rivaroxaban for FDA approval. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202439s0171bl.
17. Ferreira T, Huber SC, de Moraes Martinelli B, Junior AL, Menezes FH, Orsi FA, et al. Low prevalence of Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban. *Vascul Pharmacol*. 2020;124:106608. doi: 10.1016/j.vph.2019.106608. Epub 2019 Oct 31. Erratum in: *Vascul Pharmacol*. 2020 Oct - Nov;133-134:106780. PMID: 31678199.
18. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Pesavento R, Piccioli A, Sartori MT, Tormene D, Milan M, Vedovetto V, Noventa F, Villalta S, Harenberg J. The impact of residual thrombosis on the long-term outcome of patients with deep venous thrombosis treated with conventional anticoagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2015 ;41(2):133-40. doi: 10.1055/s-0035-1544161. Epub 2015 Feb 15. PMID: 25682083
19. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost*. 2009 ;7(5):879-83. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03294.x. Epub 2009 Jan 19. PMID: 19175497.
20. Castellucci LA, de Wit K, Garcia D, Ortel TL, Le Gal G. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:529-34.
21. Houghton DE, Lekah A, Macedo TA, Hodge D, Saadiq RA, Little Y, Casanegra AI, et al. Resolution of acute lower extremity deep vein thrombosis with rivaroxaban compared to warfarin. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(2):199-205. doi: 10.1007/s11239-019-01932-8. PMID: 31422520.
22. Altay S, Yıldırım Türk Ö, Çakmak HA, Aşkın L, Sinan ÜY, Beşli F, et al. New oral anticoagulants-TURKey (NOAC-TURK): Multicenter cross-sectional study. *Anatol J Cardiol* 2017;17:353-61.
23. Milling TJ Jr, Ziebell CM. A review of reversal of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. *Trends Cardiovasc Med* 2019. pii: S1050-1738 (19) 30041-6.
24. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:312-9.
25. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants--defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013;110:205-12.