

DERİN VEN TROMBOZLU HASTALARIN TAKİBİNDE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN VE BESLENMENİN ÖNEMİ

Importance of Nutrition and Biochemical Parameters in Patients With Deep Venous Thrombosis

Meral EKİM¹, Hasan EKİM²

ÖZET

Giriş: Derin ven trombozu (DVT) potansiyel olarak yaşamı tehdit eden multifaktöriyel bir hastalıktır. Pulmoner emboli ve posttrombotik sendromu gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonlardan kaçınmak için sıklıkla heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve warfarin (coumadin) kullanılmaktadır. Dar bir terapötik penceresi olduğundan coumadin tedavisi iki ucu keskin bir kılıçtır. Bu nedenle, coumadin alan hastalar hedef INR değerlerini (INR=2-3) sürdürmek için aralıklı izlenmelidirler. Çalışmamızın amacı, coumadin ile birlikte kullanılan diğer ilaçların, bitkisel destek ürünlerinin ve besin maddelerinin arasındaki etkileşimleri araştırmaktır.

Materyal-Metod: Çalışmamız Bozok Üniversitesi Hastanesinde DVT tanısı konulan 120 hastayı kapsamaktadır. Tüm hastalarda tanı Wells Puanlama Sistemi ve D-dimer testi ile kondu ve venöz doppler ultrasonografik inceleme ile kesinleştirildi. Hastalarımızda, coumadin dozu INR değerlerine göre ayarlandı.

Bulgular: Hastalarımızın 71'i erkek ve 49'u kadın olup, yaşları 22 ile 83 arasında değişmekteydi (ortalama 51.2±12.3 yıl). Hastaların %80'i coumadin ile besinlerin ve bitkisel ürünlerin etkileşimini, %65'i ise coumadin ile diğer ilaçların etkileşimini bilmiyordu. Hastalarımızda hedef INR seviyelerini sağlayan coumadin dozu 1.25 mg ile 7.5 mg arasında değişme ve ortalama doz erkekler için 4.8 mg, kadınlar için ise 4.7 mg idi. On hastada minör kanama ve bir hastada ise majör kanama oldu. Minör kanamalı tüm hastalar sadece coumadin tedavisine ara verilmesiyle tedavi edildi. Majör kanama gelişen bir hastada, taze donmuş plazma ve K vitamini tedavisi uygulandı.

Sonuç: Coumadin kullanan hastalar bitkisel ürünlerden, fazla miktarda yeşil yapraklı sebze yemeklerinden ve alkolden uzak durmalıdırlar. Bu hastalarda, yaş, diyet, ırk, etnik köken, genetik mutasyonlar, ilaç etkileşimleri, alkol kullanımı, beslenme ve yaşam koşulları coumadin dozunu ayarlamak için dikkate alınmalıdır. Ayrıca, INR değerleri yaşamı tehdit eden komplikasyonları önlemek ve etkin antikoagülasyonu sağlamak için düzenli olarak izlenmelidir.

Anahtar Sözcükler: Venöz Tromboz; INR; Coumadin; Beslenme

ABSTRACT

Introduction: Deep venous thrombosis (DVT) is a multi-factorial and potentially life-threatening disease. It can lead to serious complications such as pulmonary embolism and post-thrombotic syndrome. To avoid these complications, heparin or low molecular weight heparin (LMWH) and warfarin (coumadin) are frequently used. Coumadin therapy is a two-edged sword due to its narrow therapeutic window. Therefore, patients taking coumadin should be monitored to maintain the targeted INR levels (INR=2-3). The aim of our study was to investigate the interaction of coumadin with other drugs, herbal products and nutrients.

Methods: This study was carried out in the Bozok University Hospital and included 120 patients with DVT. In all patients diagnosis was established by Wells Scoring System and D-dimer testing and confirmed by venous Doppler ultrasonographic examination. In all patients, coumadin dose was adjusted according to INR values.

Results: There were 71 male and 49 female patients with age range 22-83 years and mean age 51.2±12.3 years. It was found that 80% of patients were unaware of the interaction of coumadin with foods and herbal products, and 65% were unaware of the interaction of coumadin with other drugs. The coumadin dosage achieving target INR values in our patients were ranged between 7.5 and 1.25 mg and the average dosage was 4.8 mg for men and 4.7 mg for women. 10 patients experienced minor bleeding while only one experienced major bleeding. All patients who had minor bleeding were managed by withholding subsequent coumadin doses. In one patient with major bleeding, fresh frozen plasma and vitamin K were administered.

Conclusion: Patients using coumadin should avoid using herbal products, large portion of green leafy vegetables and alcohol. In these patients, age, diet, race, ethnicity, genetic mutations, drug interactions, alcohol intake, nutrition and living conditions should be taken into account for adjusting coumadin dosage. Furthermore, INR values should be monitored regularly to prevent life-threatening complications and to obtain effective anticoagulation.

Keywords: Venous Thrombosis; INR; Coumadin; Nutrition

¹Bozok Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Yozgat

²Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

Meral EKİM, Doç. Dr.
Hasan EKİM, Prof. Dr.

İletişim:

Prof. Dr. Hasan EKİM
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim
Dalı, Adnan Menderes Bulvarı,
Adliye karşısı, Yozgat
Tel: 0535 4176539
e-mail:
drhasanekim@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 23.08.2017
Kabul tarihi/Accepted: 31.10.2017

Bozok Tıp Derg 2018;8(1):38-44
Bozok Med J 2018;8(1):38-44

GİRİŞ

Derin ven trombozu (DVT) pulmoner emboli ve posttrombotik sendrom gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilen ölümcül ama tedavi edilebilen bir hastalıktır. Tedavisindeyse koagülasyon sistemindeki biyokimyasal reaksiyonlara müdahale ederek antikoagülan etki sağlayan ilaçlar kullanılır. Bu amaçla günümüzde özellikle heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ve warfarin (coumadin) sık kullanılmaktadır. Özellikle warfarin kullananlarda tedavi aralığı dar olduğundan, kanama gibi ciddi komplikasyonlardan kaçınmak ve etkin tedavi sağlamak için koagülasyon ile ilgili biyokimyasal parametrelerin yakından takip edilerek ilaç dozunun ayarlanması gerekir.

Aspirin ve klopidogrel gibi antitrombotik etkili ilaçlar in vivo olarak trombozu engelledikleri halde (antitrombotik etki), in vivo olarak koagülasyon testlerinin bozmadıklarından yani antikoagülan etkileri olmadığından laboratuvar takibi gerektirmezler. Ancak, DVT tedavisinde kullanılan heparin ve coumadin hem antitrombotik hem antikoagülan etki gösterdiğinden (1), özellikle coumadin kullanan hastalar sürekli olarak laboratuvar testleriyle takip edilmelidir. Bu amaçla önceleri coumadin tedavisinin monitorizasyonunda protrombin zamanı (PT) kullanılırdı. Ancak, farklı doku tromboplastinleri kullanımı nedeniyle meydana gelen heterojeniteyi ortadan kaldırmak amacıyla uluslararası normalizasyon oranı (INR) geliştirilmiştir (2).

DVT tedavisinde coumadin uzun süre kullanıldığından hem aşırı kanamalara neden olmaması hem etkin tedavi dozunda antikoagülasyon sağlaması için INR değerlerinin 2-3 arasında olacak şekilde coumadin dozunun ayarlanması gerekir. Antikoagülan tedaviye cevap çok değişken olup, ilaç metabolizmasında etkili enzimlerin genetik polimorfizminden, diyetle alınan K vitamininin miktarından, çeşitli ilaçlardan, gıda ve bitkisel tedavilerden etkilenmektedir (3). Ayrıca, alkol tüketilmesi, konjestif kalp yetmezliği, tiroit fonksiyon bozukluğu ve diyare coumadine karşı yanıtı değiştirebilir (4).

INR değerinin 2'nin altına düşmesi tromboembolik komplikasyonları arttırırken INR değerinin 4'ün üstünde seyretmesi de kanama riskini arttırmaktadır. Tüm

dikkatlere rağmen coumadin tedavisi sırasında INR değerinin hedeflenen değerlerin dışına çıkması ender değildir (4). Bu nedenle coumadin kullanan hastalarda biyokimyasal parametrelerin yakından izlenmesi gereklidir. Çalışmamızın amacı, coumadin ile birlikte kullanılan diğer ilaçların, bitkisel destek ürünlerinin ve besin maddelerinin arasındaki etkileşimleri araştırmaktır.

HASTALAR VE METOD

Aralık 2013 ile Ocak 2016 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı Polikliniğine başvuran ve DVT tanısı konulan hastalardan 120'si çalışma kapsamına alındı. Çalışmamız Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun (Karar no: 07.10.2013/193) onaylamasıyla ve katılımcılardan onam alınmasıyla başladı ve Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu olarak yürütüldü. Hastalardan 10'u yatırılarak diğerleri ise ayakta tedavi gördü. Tanı Wells Skorlama sistemi, D-dimer testi ve venöz doppler ultrasonografik incelemeyle kondu.

D-dimer seviyesi, ticari bir kit (Abbott Laboratories) ve analizör (Architect C8000; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) kullanılarak türbidimetrik belirlendi. INR ve rutin biyokimyasal tetkiklerde biyokimya laboratuvarında yapıldı.

Tüm hastalarda parenteral düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ve oral coumadin tedavisi eş zamanlı başladı ve en az beş gün birlikte kullanıldı. İki ardışık ölçümde INR değerleri hedef değerlere ulaştıkça parenteral DMAH tedavisine son verilerek oral coumadin tedavisine en az 6 ay süreyle devam edildi. INR ölçümü başlangıçta her gün hedef değerlere ulaştıktan sonraki ilk ay haftada bir, ikinci ay 15 günde bir ve daha sonra ayda bir tekrarlandı. Bazı olgularda daha sık aralıklarla INR ölçümü yapıldı. Ayrıca, hastaların beslenme durumu, kullandığı ilaçlar ve bitkisel ürünler ayrıntılı sorgulandı. INR değerlerine göre coumadin dozu ayarlandı.

Bulgular yüzde olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz için paired sample t-test kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalarımızın yaşları 22 ile 83 arasında değişmekte (ortalama 51,2±12,3 yıl) olup, 71'i erkek ve 49'u kadındı (Tablo 1). Hastaların 96'sı (%80) coumadin ile besinlerin ve bitkisel ürünlerin etkileşimini, 78'i (%65) ise coumadin ile diğer ilaçların etkileşimini bilmiyordu. Tedavinin ilk haftalarında hedeflenen INR değerlerine ulaşamayan hastalardan beşinin prostat hipertrofisi nedeniyle bolca brokoli tükettiği, yedi hastanın ise ıspanak ve roka gibi yeşil yapraklı sebzeleri sık tükettiği tespit edildi. Bu ürünlerin aşırı tüketilmesinin önlenmesi ve coumadin dozunun da ayarlanmasıyla INR değerleri hedef düzeylerde seyretti. Yine başlangıçta osteoporoz tedavisi nedeniyle uzun süre vitamin tedavisi gören iki hastada da tedavinin yeniden düzenlenmesiyle ve coumadin dozunun ayarlanmasıyla INR değerleri hedef değerlerde sürdürüldü.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Parametreler	Değerler
Cinsiyet dağılımı ve yüzdeleri	71 (%59,2) Erkek, 49 (%40,8) Kadın
Yaş dağılımı (ortalama±SD) yıl	22-83 (51,2±12,3) yıl
Coumadin ile beslenme arasındaki etkileşimi bilmeyen hasta sayısı ve yüzdesi	96 (%80)
Coumadin ile diğer ilaçlar arasındaki etkileşimi bilmeyen hasta sayısı ve yüzdesi	78 (%65)
Hedeflenen INR değerini tutturulan ortalama coumadin dozları	Erkeklerde 4.8 mg, kadınlarda 4.7 mg

İçeriğinde sarımsak olan bitkisel destek ürünü kullanan hipertansif iki hastamızda ve içeriğinde yeşil çay olan bitkisel destek ürünü kullanan bir hastamızda tedavinin ilk haftalarında INR değerleri hedef değerlerde tutturulamadı. Bitkisel destek ürünlerini kullandıklarının anlaşılmasıyla ve bu ürünlerin kullanımına ara verilmesiyle günlük 5 mg'lık coumadin dozuyla INR değerlerinin hedef değerlerde sürdürülmesi sağlandı.

Besin alışkanlıklarının ve eşlik eden ilaç tedavilerinin düzenlenmesiyle ve coumadin dozunun ayarlanmasıyla hastalarımızın 78'inde (%65) INR değerleri genellikle hedeflenen değerlerde sürdürüldü. INR değerlerinin

hedef değerlerin üzerinde olduğu 30 (%25) hastanın, 10'unda minor kanama (epistaksis 3, hematüri 5, yumuşak doku hematomu 2) ve birinde majör kanama (hematemez, melenas) oldu. Minor kanama gelişen hastaların INR değerleri 4-9 arasında değişmekteydi. Minor kanamalı hastalarda sadece coumadin tedavisine ara verilmesiyle 2-4 gün arasında INR değerleri hedef değerlere indi. Majör kanama geçiren bir hastada ise INR değeri 10'un üzerindeydi ve yaygın cilt altı kanamaları vardı (Şekil 1). Bu hastamızda coumadin tedavisine ara verildi ve K vitamini ile taze donmuş plazma tedavisi uygulanarak INR seviyesi düşürüldü. Gastrointestinal kanaması da medikal olarak tedavi edildi. Kanaması olan hastalarımızın yaşı 65 ile 80 arasında değişmekteydi.



Şekil 1. Majör kanaması olan hastanın batin cildinde yaygın ekimozlar mevcut.

Hastalarımızda hedef INR seviyelerini sağlamada en düşük coumadin dozu çeyrek tablet (1.25 mg), en yüksek doz ise 10 mg idi. Hedef INR değerlerini sağlayan ortalama coumadin dozu erkeklerde 4.8 mg, kadınlarda 4.7 mg idi ve cinsiyetler arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tüm besin ve ilaç ayarlamalarına rağmen, tedavinin başlangıcının ilk iki ayı içerisinde 10 gün aralıklarla yapılan INR ölçümlerinin en az üçünde hedeflenen INR değerleri sağlanamayan 12 hastamızda oral faktör

Xa inhibitörü olan rivaroksaban tedavisi başlandı. Rivaroksaban 21 gün süreyle günde 2 kez 15 mg olarak verildi, daha sonra 6 ay süreyle günlük tek doz 20 mg devam edildi. Ancak Karaciğer ve renal fonksiyon testleri aralıklı olarak ölçülen bu hastalarda biyokimyasal parametrelerde bir olumsuz değişiklik olmadı.

TARTIŞMA

K vitamini normal pıhtılaşma faktörlerinin (FII, FVII, FIX ve FX) üretimi için gerekli esansiyel bir kofaktördür. Coumadin FII, FVII, FIX ve FX'un Vitamin K aracılığıyla olan gama karboksilasyonunu inhibe ederek antikoagülan etki gösterir. Bu mekanizmayla coumadin aynı zamanda protein C ve protein S'i de inhibe eder. DVT tedavisinin başlangıcında özellikle FII (protrombin) plazmadan elimine oluncaya kadar prokoagülan özelliği baskın olabileceğinden coumadin tedavisi serimizde olduğu gibi başlangıçta heparin ile birlikte uygulanmalıdır (2).

K vitaminine bağlı inaktif bir proteaz olan FVII, doku faktörüyle temas edince aktif formuna dönüşür ve FX ile FIX'un aktive olmasını sağlar. Dolayısıyla FVII'yi kodlayan gendeki fonksiyonel genetik polimorfizmler tedavinin ilk günleri esnasında coumadin'e yanıtı modifiye edebilirler (5). Coumadin gastrointestinal sistemde tama yakın emilir ve kanda tama yakın olarak albümine bağlı olarak dolaşır. Karaciğerde hepatik sitokrom P-450 2Cp (CYP2C9) ve vitamin K epoksitaz kompleksi I (VKORC1) enzimleriyle inaktif metabolitlere dönüştürülür (2). Coumadin dozuyla CYP2C9 ve VKORC1 genleri arasında ilişki mevcuttur. Bu genlerde varyasyon olanlarda coumadin'e düşük dozlarda başlanmalıdır (6).

Warfarin S ve R enantiomerlerinin rasemik karışımı olup, antikoagülan aktivitenin çoğunluğu S warfarine aittir. Farmakolojik olarak aktif warfarinin S enantiomerinin klirensinden sorumlu olan CYP2C9 enziminin aktivitesinde bu enzimin polimorfizmlerinin rolü önemlidir. Azalmış CYP2C9 ekspresyonuna neden olan polimorfizmi olan kişilerde warfarin hassasiyeti olacaktır. Bu durumda mutata dozlarda bile aşırı antikoagülasyon oluşur (7).

CYP2C9 ekspresyonunu arttıran ilaçlar coumadin metabolizmasını arttırarak, plazma coumadin düzeyini dolayısıyla antitrombotik etkinliği azaltırlar. S warfarin klirensini azaltan ilaçlar (fenilbutazon, bakampisillin, metronidazol) antitrombotik cevabı arttırır. Amiodaron ise hem S hem R enantiomerin klirensini azaltarak warfarinin etkisini arttırır. Uzun dönem alkol alınması da warfarinin klirensini arttırarak etkisini gösterir. İkinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler K vitamininin siklik dönüşümünü engelleyerek warfarinin etkisini arttırırlar. Ayrıca geniş spektrumlu bazı antibiyotiklerde barsaktaki bakteriyel florayı etkileyerek K vitamini eksikliğine neden olarak warfarinin etkisini arttırır (3). Bu nedenle antibiyotik kullanmaları gereken hastalarımızın antibiyotik kullandıkları sürece INR değerleri daha sık ölçülerek coumadin dozunda ayarlanmalar yapılmıştır. Etnik yapıda warfarin dozunun etkin sürdürülmesinde göz önüne alınması gereken önemli bir faktördür. Asya kökenlilerde Kafkas ırkına göre %30-%40 oranında azaltılmış coumadin dozuyla hedeflenen değerlere ulaşabilmektedir. Nitekim Çinlilerde daha az coumadin dozuyla hedef INR değerlerine ulaşıldığı bildirilmiştir (8). Bu fark VKORC1 ve CYP2C9 enzimlerinin genetik varyasyonlarıyla bağlantılıdır (5). Bu genlerdeki mutasyonlar warfarine cevapta duyarlılığa ve aşırı antikoagülasyonlara ve hatta hemorajik komplikasyonlara neden olabilirler (6). Genetik mutasyon araştırılması özellikle INR hedef değerlerde tutturulamayan hastalarda yararlı olabilir. Farklı etnik topluluklarda bu iki genin sıklığı da farklıdır (6). CYP2C9 ve VKORC1 genetik varyantları coumadin dozu gereksinimini etkilerse de, kişiler ve etnik kökenler arasındaki farkları tam olarak da açıklayamaz. Şüphesiz başka genetik ve çevresel etkenlerinde rolü muhtemeldir (8).

Aktive edilmiş parsiyel protromboplastin zamanının (aPPT) normal değeri 25-35 saniyedir. Heparin tedavisinde bu değerlerin 1.5-2.5 katı hedeflenir. Hedeflenen değerlere ulaşıncaya kadar heparin tedavisi gören hastalar ilk gün her 6 saatte bir aPPT seviyeleri ölçülmeli ve günlük trombosit sayımı da yapılmalıdır. Hedeflenen değere ulaştıktan sonra ise aPPT her gün ölçülerek değerlendirilmelidir. Heparin hem anti-FIIa hem anti-FXa etkisi gösterirken, DMAH'ler ise sadece anti-FXa etkisi gösterdiklerinden genellikle laboratuvar

takibini gerektirmezler. Bundan dolayı günümüzde serimizde olduğu gibi DVT tedavisinde DMAH'ler tercih edilmektedir.

Yaşlılarda coumadin kullanımına bağlı kanamalar daha fazla görülmektedir. Yaşla birlikte eşlik eden hastalıkların artması, çok fazla ilaç kullanımı gereksinimi, vasküler ve endotel fragilitesinin artması nedeniyle serimizde olduğu gibi coumadin kullanan yaşlılarda daha fazla kanama görülmektedir (9). Aynı zamanda yaşlanmayla ilişkili olarak karaciğer parankiminde azalma sonucu, VKORCI enziminde azalma warfarine hassasiyetin artmasına neden olur (5). Eşlik eden hastalıklar için kullanılan bitkisel ilaçlar warfarinin farmakokinetik profilini değiştirerek warfarine yanıtı değiştirebilirler (7). Serimizde olduğu gibi sarımsak ihtiva edenler INR değerini artırabilirken, yeşil çay ihtiva edenler INR değerini düşürebilirler (7).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda warfarin günlük idame dozu 4.1 mg olup, warfarin gereksinimi 1.16 mg ile 9.3 mg arasında değişmektedir (6). Yine ülkemizde yapılan bir olgu sunumunda terapötik INR seviyesini sağlayan coumadin dozu 7.5 mg/gün olarak bildirilmiştir (10). Serimizde ise hedeflenen INR değerlerini sağlayan ortalama coumadin dozu erkeklerde 4.8 mg, kadınlardaysa 4.7 mg idi. Cinsiyetler arası anlamlı bir fark yoktu.

INR değerinin hedef değerlerde ve hatta hedef değerlerin altında olması halinde bile kanama görülebileceği bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada kanama komplikasyonlarının %24.6'sı hedef INR değerleri olan olgularda, %4.6'sı ise hedef değerlerin altında olan olgularda görülmüştür (11). Serimizdeyse kanama komplikasyonu INR değerinin hedeflenen değerlerin üzerinde olduğu olgularda görülmüştür.

Garcia ve ark. (12) majör kanama riskinin INR değerleri 5-9 arasında iken %0.96, INR değerleri 9'dan büyüğe %9.5 olduğunu bildirmişlerdir. Serimizdeyse INR değerinin 10'un üzerinde olduğu bir olguda (%0.83) majör kanama görülmüştür. INR seviyesi yüksek ve kanama belirtileri olan hastalarda coumadin tedavisi kesilerek klinik duruma göre K vitamini, taze donmuş

plazma, protrombin kompleks konsantrasyonu başlanması önerilmektedir. Asemptomatik veya hafif hemorajik olan INR değeri 7'den yüksek hastalarda 0.5 mg K vitamini dozunun yeterli olduğu önerilmiştir (13). Ancak, hedeflenen değerlerin üzerinde INR değeri olup, minor kanaması olanlarda K vitamini kullanımının en büyük sakıncası antikoagülasyonun normalizasyonu sonrası INR değerlerinin fazla azalması ve coumadin tekrar başladığında uzun süre direnç oluşabilmesidir (2). Düşük doz K vitamini yüksek INR değerlerini hızlıca hedef değerlere düşürmekle birlikte, serimizde olduğu gibi minor kanaması olan olgularda sadece coumadin tedavisine ara vererek INR değerinin kendiliğinden düşmesi tercih edilmelidir (12).

Coumadin tedavisi gören hastaların günlük 56-80 µg K vitamini alması yeterli olup, fazlası sakıncalı olabilir. K vitamini kapsamı fazla olan koyu yeşil yapraklı sebzeler coumadin tedavisini antagonize edebileceği gibi, bu gıdaların gereğinden az alınması da coumadin duyarlılığında artışa dolayısıyla aşırı antikoagülasyona neden olabilir. Bundan dolayı günlük alınacak K vitamini miktarını pek değiştirmemek uygun olur (3).

Yağda eriyen A, D ve E vitaminlerinin aşırı alınması halinde oral antikoagülan ilaçlarla etkileşime girerek anormal kanama riskini arttırabilirler (14). Gıdalarla alınan yüksek miktarlardaki K vitamini alternatif bir enzimatik yolak aracılığıyla warfarinin antikoagülan etkisini geri çevirir (15). K vitamini oranı yüksek yeşil yapraklı sebzeler (roka, brokoli, ıspanak, lahanası) K vitamininin başlıca kaynaklarıdır. Bu sebzelerin tazelerinde K vitamini oranı daha fazladır. Bu sebzelerin kaynatılması veya dondurulması vitamin seviyesinin değiştirmez. Zeytin, soya fasulyesi ve kanola da doğal filakinon kaynaklarıdır (10). Greyfurt suyunda bulunan naringin, barsak cidarında ve karaciğerde ilaçların metabolizmasından sorumlu olan P450 enziminin CYP3A4 izoenzimini etkilediğinden warfarinin etkisini potansiyelize eder (16).

Hastalarımızın birçoğu coumadinin diğer ilaçlarla, beslenmeyle ve bitkisel ürünlerle etkileşimini bilmiyordu. Benzer olarak ülkemizde yapılan bir çalışmada coumadin kullanan hastaların %79,4'ünün coumadinin diğer ilaçlarla, %71,1'inin ise besinlerle etkileşimini bilmediği tespit edilmiştir (17). Serimizde bu

nedenle başlangıçta INR değerlerinin oynak seyrettiği hastalarımızın beslenme konusunda bilinçlendirilmesi ve INR değerlerinin daha sık aralıklarla ölçülmesiyle daha sonraki takiplerinde INR değerleri hedef değerler de seyretti.

VTE geçirenlerin 10 yıl içinde %30'u rekürrens göstermektedir ve tam olarak tedavi edilmeyen olguların yaklaşık üçte birinde posttrombotik sendrom gelişmektedir (1). Post-trombotik sendrom belirtileri (alt ekstremitelerin hiperpigmentasyonu, ödemi veya kızarıklığı), 250µg/L üzerinde D-dimer seviyesi, obezite, 65 üzeri yaş ve erkek cinsiyet VTE rekürrensi için risk faktörleridir (18). Post-trombotik sendrom belirtileri olan erkek hastalarda yıllık rekürrens riski %24 olup, çok yüksektir (19).

Antikoagülan tedavinin tamamlanarak coumadinin kesildiği hastalarda bir ay sonra D-dimer testinin ölçüldüğünde testin pozitif çıktığı hastalarda negatif olanlara göre VTE rekürrensünün 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (20). Rekürrensin bir göstergesi de rezidüel tromboz kalmasıdır (21). Tedavi sonrası kontrol amacıyla uygulanan ultrasonografik incelemede rezidüel tromboz görülmesi DVT rekürrensi için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu nedenle antikoagülan tedavinin süresinin inatçı rezidüel trombozis göz önüne alınarak ayarlanmasıyla rekürrens riski %40 azalacaktır (22). Sürekli D-dimer seviyesi negatif olanlarda veya süratle venöz rekanalizasyon gelişenlerde oral antikoagülan tedaviye daha emniyetli bir şekilde son verilebilir (22). Dolayısıyla rezidü trombus kalan olgularda ve D-dimer testi de pozitifse antikoagülan tedavinin uzatılması yararlı olabilir. Bundan dolayı DVT tedavisi tamamlandıktan sonra bile hastaların biyokimyasal parametrelerle izlenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı genetik polimorfizmlerin araştırılmamasıdır. Ancak, çalışmamız bir ön araştırma olup, hedef INR değerleri tutturulamayanlarda ve komplike olgularda bu polimorfizmlerin araştırılmasını planlıyoruz.

SONUÇ

Uzun süreli antikoagülan tedavinin yıllık majör kanama riski (%1.5-2) yüksek olup, fatalite riski VTE tedavisinin kesilmesine bağlı oluşacak riskten oldukça yüksektir

(22). Bu nedenle coumadin tedavisi DVT'li hastalarda kapak hastalarından farklı olarak pek uzatılmamaktadır. Ancak özellikle rezidüel trombus kalan olgularda da rekürrens insidansı ve post-trombotik sendrom gelişmesi riski oldukça fazla olduğundan coumadin tedavi süresinin bu olgularda uzatılması komplikasyonları minimize etmekte yararlı olacaktır. Dolayısıyla biyokimyasal parametrelerin yakından izlenmesi yararlı olacaktır. Tabiatıyla INR değerini etkileyen gıdaların aşırı tüketiminden ve birçokları tarafından faydalı olduğuna inanılan bitkisel ürünlerden kaçınılması INR seviyelerinin tedavi sürecinde hedef değerlerde kalmasını sağlayacağını düşünüyoruz. Serimizde cinsiyet ile coumadin dozu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak, yaş, diyet, ırk, etnisite, genetik mutasyonlar, kullanılan ilaçlar, alkol kullanımı, beslenme ve yaşam şartları coumadin dozunun ayarlanmasında göz önüne alınmalıdır. Hedeflenen INR değerlerini bir türlü tutturulmayan hastalarda rivaroksaban veya apiksaban gibi yeni nesil oral antikoagülan ilaçlar denenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Demir M, Tekgündüz E. Antitrombotik ve antikoagülan kullanım ilkeleri. Trakya Univ Tıp Fak Derg 2010;27 (Suppl 1):69-73.
2. Altunbaş G, Ercan S, Davutoğlu V, Al B. Overview of warfarin treatment and answers to questions. JAEM 2013;12:38-42.
3. Kılıçkesmez KO, Ökçün B. Warfarin kullanımıyla birlikte ilaç ve besin etkileşimleri. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2013;3(2):36-41.
4. Wittkowsky AK, and Devine EB. Frequency and causes of overanticoagulation and underanticoagulation in patients treated with warfarin. Pharmacotherapy 2004;24(10):1311-1316.
5. Yıldırım E, Erol K, Birdane A. Warfarin dose requirement in Turkish patients: the influences of patients characteristics and polymorphisms in CYP2C9, VKORC1 and factor VII. Hippokratia 2014;18(4):319-327.
6. Yüce GD. Warfarin doz ayarlamasında genetik varyasyonların etkisi. Tuberk Toraks 2014;62(3):236-242.
7. Greenblatt DJ, and von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. J Clin Pharmacol 2005;45(2):127-132.
8. Kamali F, Pirmohamed M. The future prospects of pharmacogenetics in oral anticoagulation therapy. Br J Clin Pharmacol 2006;61(6):746-751.
9. Acar A, Hasbahçeci M, Başak F, Canbak T, Çalışkan M, Alimoğlu O. Warfarin doz aşımına bağlı oluşan kanamalar. Dicle Tıp Derg 2012;39(2):223-226.

10. Göz M. Warfarin-gıda etkileşmesi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Turk Gogus Kalp Dama* 2006;14(4):320-324.
11. Çelik A, İzci S, Kobal MA, Ateş AH, Çakmak A, Çakıllı Y, et al. The awareness, efficacy, safety, and time in therapeutic range of warfarin in the Turkish population: WARFARIN-TR. *Anatol J Cardiol*;
12. Garcia DA, Regan S, Crowther M, Hylek EM. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):804-808.
13. Hung A, Singh S and Tait RC. A prospective randomized study to determine the optimal dose of intravenous vitaminK in reversal of over-warfarinization. *Br J Haematol* 2000;109(3): 537-539.
14. Harris JE. Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: Review and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95(5):580-584.
15. Dismore ML, Haytowitz DB, Gebhardt SE, Peterson JW, Booth SL. Vitamin K content of nuts and fruits in the US diet. *J Am Diet Assoc* 2003;103(12):1650-1652.
16. Couturaud F. Guided duration of anticoagulation after unprovoked venous thromboembolism using D-dimer testing. *Eur Respir J* 2016;47(5):1313-1314.
17. Köksal AT, Avşar G. Oral antikoagülan ilaç kullanan hastalar antikoagülan tedavi ile ilgili ne biliyor ve ne yapıyorlar? *Balıkesir Sağlık Bil Derg* 2015;4(3):137-142.
18. Moodley O and Goubran H. Should lifelong anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism be revisited? *Thromb J* 2015;13:13.
19. Fahrni J, Husmann M, Gretener SB, Keo HH. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism – a practical approach. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11:451-459.
20. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355 (17):1780-1789.
21. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the duration of anticoagulation based on compression ultrasonography (DACUS study). *Blood* 2008;112(3):511-515.
22. Prandoni P, Noventa F and Milan M. Aspirin and recurrent venous thromboembolism. *Phlebology* 2013;28(Suppl 1):99-104.