

PANDEMİ DÖNEMİNDE VENÖZ SİSTEM HASTALIKLARININ TEDAVİSİ MANAGEMENT OF VENOUS SYSTEM DISEASES DURING THE PANDEMIC PERIOD

Meral EKİM 

Doç. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü

Hasan EKİM* 

Prof. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD

* Corresponding author: drhasanekim@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 24.01.2022
Kabul Tarihi / Accepted: 17.03.2022

Araştırma Makalesi/Research Article
DOI: 10.38065/euroasiaorg.931

ÖZET

Venöz yetmezlik ve derin ven trombozu (DVT) başlıca venöz sistem hastalıklarıdır. DVT ciddi komplikasyonlara hatta ölüme yol açabilen ama tedavisi mümkün olan bir hastalıktır. Günümüzde DVT ve pulmoner embolizm (PE) venöz tromboembolizm (VTE) ortak adıyla anılmaktadır. COVID-19 başlıca solunum sistemini tutmakla birlikte, protrombotik bir seyir göstermesi nedeniyle birçok organda hasara ve VTE gelişmesine de eğilim oluşturmaktadır. COVID-19 geçirip iyileşen hastalarda gerek hastalığın protrombotik seyri gerekse hareketsizlik nedeniyle venöz sistemin olumsuz etkilenmektedir. Çalışmamızda COVID-19 sonrası gelişen venöz sistem hastalıkları ve tedavileri retrospektif olarak gözden geçirilmiştir.

COVID-19 geçirdikten sonra venöz yetmezlik ön tanısıyla hastanemize başvuran hastalardan 30'u çalışmamız kapsamına alındı. Hastaların fizik muayene bulguları ve laboratuvar parametreleri gözden geçirildi. Tüm olgularda rutin laboratuvar tetkikleri yanında radyolojik ve vasküler Doppler ultrasonografik tetkikleri de yapıldı.

Çalışma kapsamına giren 30 hastanın 11'i (%36,6) erkek ve 19'u (%63,3) kadındı. Hastaların yaşları 30 ile 79 yıl arasında değişmekte ve ortalama yaşta 59,4±12.77 yıldı. Venöz Doppler ultrasonografik inceleme de tüm hastalarda venöz yetmezlik tespit edildi. Ayrıca, dört olguda DVT de mevcuttu. Hastalarımızın 15'i (%50) hipertansif idi. Hipertansif hastaların beşindeyse diabetes mellitusta eşlik etmekteydi.

COVID-19 sonrası gelişen venöz yetmezlik olgularında kombine diosmin ve hesperidin tedavisi tercih edilebilir. Warfarinin şiddetli COVID-19 hastalığında hiçbir olumsuz etkisi gözlenmediği için COVID-19'un tedavisinden sonra gelişen DVT olgularında güvenle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Pandemi, Venöz Yetmezlik, Tromboz, Antikoagülasyon.

ABSTRACT

Venous insufficiency and deep vein thrombosis (DVT) are the main venous system diseases. Although deep vein thrombosis (DVT) can lead to serious complications and even death, it is a treatable disease. Today, both DVT and pulmonary embolism (PE) are referred to by the common name of venous thromboembolism (VTE). Although COVID-19 mainly affects the respiratory system, it also tends to damage many organs and develop VTE due to its prothrombotic course. In patients recovering from COVID-19, the venous system is adversely affected due to the prothrombotic course of the disease and immobility. In our study, venous system diseases and their treatments after COVID-19 disease were reviewed.

Thirty of the patients who applied to our hospital with the preliminary diagnosis of venous insufficiency after recovering from COVID-19 were included in our study. The physical examination findings and laboratory parameters of the patients were retrospectively reviewed. In all cases, besides routine laboratory tests, radiological and vascular Doppler ultrasonographic examinations were also performed.

Of the 30 patients included in the study, 11 (36.6%) were male and 19 (63.3%) were female. Their ages ranged from 30 to 79 years, with a mean age of 59.4 ± 12.77 years. Venous insufficiency was detected in all patients in venous Doppler ultrasonographic examination. In addition, DVT was also detected in four cases. Fifteen (50%) of our patients were hypertensive. Diabetes mellitus was also present in five of the hypertensive patients.

Combined diosmin and hesperidin treatment may be preferred in cases of venous insufficiency developing after COVID-19. Since no adverse effects of warfarin have been observed in severe COVID-19 disease, it can be used safely in DVT cases that develop after the treatment of COVID-19.

Keywords: Pandemic, Venous Insufficiency, Thrombosis, Anticoagulation.

GİRİŞ

Venöz yetmezlik ve derin ven trombozu (DVT) başlıca venöz sistem hastalıklarıdır. DVT ciddi komplikasyonlara hatta ölüme yol açabilen ama tedavisi mümkün olan bir hastalıktır. Günümüzde DVT ve pulmoner embolizm (PE) venöz tromboembolizm (VTE) ortak adıyla anılmaktadır. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'ye (SARS-CoV-2) bağlı gelişen yeni koronavirüs 2019 (COVID-19) diye adlandırılan hastalık başlıca solunum sistemini tutmakla birlikte, protrombotik bir seyir göstermesi nedeniyle birçok organda hasara ve VTE gelişmesine eğilim oluşturmaktadır. Nitekim, COVID-19'da PE, DVT, inme ve akut koroner sendrom (ACS) riskinin arttığı gözlenmiştir (Watson ve ark., 2020).

COVID 19 sıklıkla endotelial disfonksiyon, sitokin fırtınası ve kompleman kaskad hiperaktivasyonu nedeniyle pro-koagülan bir durum oluşturur (Carfora ve ark., 2021). Nitekim ciddi COVID-19 olgularının yarısında koagülopati gözlenmiştir ve D-dimer yüksekliği koagülopatinin en önemli belirteçidir (Özbalcı, 2021). Bu prokoagülan durum nedeniyle COVID-19 olgularında DVT yayılmasından farklı bir mekanizmayla PE gelişebilmektedir (Cattaneo ve ark.,2020).

Miyokart enfarktüsü, iskemik inme, DVT ve PE dahil olmak üzere yüksek tromboembolik olay riski ile ilişkili olduğu bildirilen Covid-19 hastalığında, DVT ve PE riskinin artışının daha uzun süre (56 gün) devam ettiği gözlenmiştir (Ho ve ark., 2021). İleri yaş, komorbid durumların varlığı ve VTE öyküsü gibi risk faktörleri, SARS-CoV-2 hastalığının başarılı tedavisini takiben taburcu edildikten sonra bile tromboembolik komplikasyonlara neden olabilir (Langer ve ark.,2020).

COVID-19 geçirip iyileşen hastalarda gerek hastalığın protrombotik seyri gerekse hareketsizlik nedeniyle venöz sistemin olumsuz etkilenmektedir. Çalışmamızda COVID-19 geçirenlerde venöz sistem hastalıkları ve tedavisinde kullanılan ilaçlar (özellikle antikoagülanlar) mevcut literatür ışığında tartışılmıştır.

MATERYAL VE METOT

Pandemi döneminde COVID-19 geçirip iyileştikten sonra venöz sistem hastalıkları nedeniyle hastanemize başvuran hastalardan 30'u çalışmamız kapsamına alındı. Onamları alınan hastalarımızın COVID-19 sonrası fizik muayene bulguları ve laboratuvar parametreleri gözden geçirildi. Tüm olgularda rutin laboratuvar tetkikleri yanında toraks radyografileri ve vasküler Doppler ultrasonografik tetkikleri de yapıldı. Hastaların yeme, içme alışkanlıkları ayrıntılı olarak sorgulandı.

Venöz yetmezliğin değerlendirilmesinde CEAP (Klinik, Etyolojik, Anatomik, Patofizyolojik) sınıflandırması kullanıldı. Venöz yetmezliğin tedavisinde hesperidin ve diosmin ihtiva eden ilaçlar kullanıldı. Venöz Doppler Ultrasonografik incelemede venöz yetmezliğe ek olarak DVT'de tespit edilen hastalarda düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) ve oral antikoagülan (coumadin) tedavisi birlikte başlandı. En az 5-7 gün birlikte kullanıldıktan ve hedeflenen International

Normalized Ratio (INR) değerlerine (2-3) ulaşılmca tek başına coumadin ile tedaviye 3-6 ay süreyle devam edildi. Olgularımızda yeni oral antikoagülan ilaçlar (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) kullanılmadı.

İstatistik

Çalışmamızın bulguları ortalama \pm standart sapma (SD) ve sayı (yüzde) olarak belirtildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına giren 30 hastamızın 11'i (%36,6) erkek ve 19'u (%63,3) kadındı. Hastaların yaşları 30 ile 79 yıl arasında değişmekte ve ortalama yaşta $59,4 \pm 12,77$ yılı. CEAP sınıflandırmasına göre hastalarımızın ikisi C1, 12'si C2, 13'ü C3 ve 3'ü C4 idi. Şekil 1'de retiküler ve şekil 2'de variköz venler görülmektedir. Şekil 3'deyse COVID-19 sonrası akciğerlerde gelişen fibrotik değişiklikler görülmektedir.

Venöz Doppler ultrasonografik inceleme de tüm hastalarda venöz yetmezlik tespit edildi. Ayrıca, Wells Skorlanması sonucu DVT olduğu düşünülen dört olgudaysa Venöz Doppler Ultrasonografi ile DVT tanısı kesinleşti. Hastalarımızın 15'i (%50) hipertansif idi. Hipertansif hastaların beşindeyse diabetes mellitusta eşlik etmekteydi (Tablo 1). COVID-19 geçirmeden önce hastalardan üçüne koroner bypass (CABG) operasyonu, birisi meme kanseri nedeniyle mastektomi ve birisine de mitral kapak replasmanı (MVR) ve renal replasman uygulanmıştı.

Hastaların tümü endüstriyel tarım ürünleri yerine yerel doğal tarım ürünlerini tükettiğini belirtti. Ayrıca, 23 hasta salgın döneminde COVID-19'a karşı bağışıklığı güçlendirici olması nedeniyle turşu ve sirke tüketimine ağırlık verdiğini belirtti. Hastalarımıza medikal tedavinin yanında baldır kaslarını kuvvetlendirmek için egzersizler de önerildi.

Tablo 1. Hipertansif hastalarda cinsiyet, yaş dağılımı ve eşlik eden hastalıklar

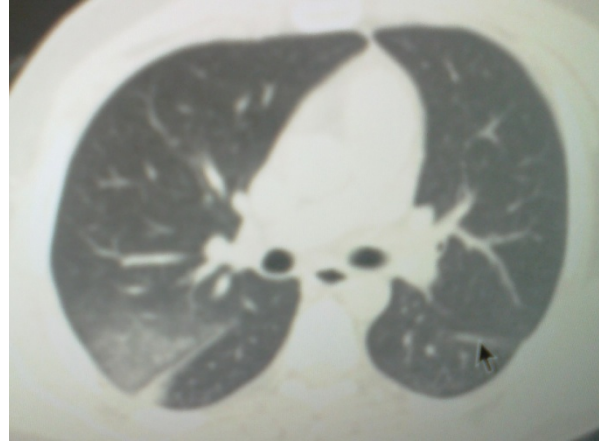
	Cinsiyet	Yaş	Diyabetes mellitus	Eşlik eden hastalıklar ve geçirdiği operasyonlar
1	Kadın	65		Venöz yetmezlik
2	Erkek	77	Diyabetes mellitus	Venöz yetmezlik
3	Erkek	72		Venöz yetmezlik, Koroner bypass operasyonu
4	Erkek	47		Venöz yetmezlik
5	Kadın	70		Venöz yetmezlik, osteoartrit
6	Erkek	38	Diyabetes mellitus	Venöz yetmezlik
7	Kadın	77	Diyabetes mellitus	Venöz yetmezlik, osteoartrit
8	Erkek	77		Venöz yetmezlik, osteoartrit
9	Kadın	67	Diyabetes mellitus	Venöz yetmezlik
10	Kadın	66		Venöz yetmezlik, Koroner bypass operasyonu
11	Kadın	72		Venöz yetmezlik, osteoartrit
12	Kadın	79		Venöz yetmezlik, osteoartrit
13	Kadın	42		Venöz yetmezlik
14	Kadın	70	Diyabetes mellitus	Venöz yetmezlik, osteoartrit, mastektomi
15	Kadın	69		Venöz yetmezlik, osteoartrit



Şekil 1. Retiküler venler görülmektedir.



Şekil 2. Variköz venler ve ciltte renk değişikliği dikkati çekmekte.



Şekil 3. Bilgisayarlı toraks tomografisinde COVID-19 sonrası akciğerlerdeki fibrotik değişiklikler görülmekte.

TARTIŞMA

SARS-CoV-2 denilen virüs bir kez anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörü sayesinde konakçının hücrelerine girince, girdiği hücrenin mekanizmasını kullanarak kendini çoğaltır. Bu süreçte, lenfositleri endotel hücrelerini bozmaya başlayan sitokinler ve reaktif oksijen türleri üretmeye teşvik eden bir bağışıklık tepkisi oluşturur. Kompleman atak kompleksi ve C5a yoluyla kompleman aktivasyonu da bu endotel hasarına katkıda bulunur (Poveda-Jaramillo 2021).

Çeşitli şekillerde ağır zararlar veren SARS-CoV-2, bağışıklık sisteminin aşırı olarak duyarlı olmasını indükleyerek, akciğer parankimine ağır hasarlar verebilecek olan inflamasyona yol açar ve alveolar seviyede gaz alışverişini engelleyerek ciddi sonuçlara neden olabilir. Tüm bu

olumsuzluklara ek olarak hiperkoagülasyonun da gelişebileceği göz önüne alınmalıdır (Poveda-Jaramillo 2021). Nitekim, COVID-19'dan ölen hastaların akciğerlerinde hiperkoagülabilité teorisini destekleyen yaygın pulmoner mikrovasküler trombotik lezyonlar tespit edilmiştir (Poissy ve ark., 2020). Bundan dolayı COVID-19 olgularında kontrendikasyon olmadıkça profilaktik ve terapötik antikoagülasyon uygulanması önemlidir.

İnflamasyon, koagülasyonun başlamasını ve ilerlemesini etkilediği, fizyolojik antikoagülan yollarını aşağı regüle ettiği ve fibrinin kaldırılmasını engellediği için koagülasyonun aktivasyonu ile ilişkilidir (Levi ve ark.,2004). Nitekim DVT gelişiminde interlökin-6'nın (IL-6) önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark.,2020). İnflamasyon koagülasyonu etkilediği gibi koagülasyon da inflamasyonu etkilemektedir. LMWH uygulanması, antikoagülan vasıfları yanı sıra IL-6 dahil olmak üzere inflamatuvar faktörlerin düzeylerini azalttığından VTE profilaksisi ve tedavisinde önemli bir yere sahiptirler. Antikoagülan etkisi yanında viral S1 protein reseptör kısmıyla etkileşerek antiviral etkisi de olan LMWH tedavisi ayrıca IL-6 supresyonu ile platelet aktivasyon inhibisyonu yaparak tromboinflamasyonu da önlemektedir (Özbalcı, 2021). Eğer LMWH ile terapötik antikoagülasyona rağmen VTE sebat ederse, LMWH dozunun %23 ila %30 oranında artırılması önerilmiştir (Flaczyk ve ark., 2020).

Yakın zamana kadar, warfarin sodyum gibi K vitamini antagonistleri oral antikoagülasyon için tek seçenektir. LMWH tedavisinin oral warfarin ile birlikte başlayıp en az 5-7 gün sürdürdükten sonra tek başına oral antikoagülan tedaviyle en az 3-6 ay süreyle devam edilmesi uzun yıllardır tercih edilmiştir. Ancak, K vitamini antagonistlerinin etkin oral antikoagülanlar olmalarına rağmen tedavi aralıklarının dar olması, gıdalarla ve ilaçlarla etkileşimleri nedeniyle doz yanıtında geniş varyasyon olduğundan özellikle tedavinin başlangıcında ve devamında dikkatli bir takip yapılmalıdır. Bunun için aralıklı kan tetkikleri yapılarak international normalized ratio (INR) değerinin belirlenen aralıklarda ölçülerek dozlarının ayarlanması gerektiğinden hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bundan dolayı, daha güvenli ve uygun bir oral antikoagülan tedavisi için çözümler aranmıştır. Uzun süren araştırmalardan sonra nihayet yeni direkt oral antikoagülan (DOAC) ilaçlar geliştirilmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur (Laslo ve ark.,2020). Umut verici sonuçları ve daha iyi güvenlik profilleri nedeniyle, DOAC'lar kısa sürede K vitamini antagonistlerine karşı çekici bir alternatif olmuştur (Laslo ve ark.,2020). Üstelik parenteral LMWH uygulamasına gerek olmadan bu yeni oral ilaçlardan rivaroksaban veya apiksaban ile DVT hastaları tedavi edilebilmektedir.

DOAC'lar etki mekanizmalarına göre direkt trombin (F2) inhibitörleri (dabigatran) ve faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, edoksaban, apiksaban) olmak üzere iki farklı gruba ait ilaçlardır. Faktör Xa inhibitörleri, doğrudan faktör Xa'nın aktif bölgesine bağlanır ve bu faktörün aktivitesini bloke ederler. Pentasakkaritlerin (dolaylı faktör Xa inhibitörleri) aksine, yeni faktör Xa inhibitörleri, serbest faktör Xa'yı ve kompleks protrombinaz içine dahil edilmiş faktör Xa'yı etkisiz hale getirir ve antitrombin inhibitörü ile etkileşime girmezler (Brandão ve ark.,2018).

DOAC'lar, venöz tromboembolizmin önlenmesi ve tedavisinde ve nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inmenin önlenmesinde onaylanmıştır. DOAC'lar kalça protezi ameliyatı sonrası postoperatif VTE profilaksisinde de olumlu sonuçlar vermiştir. Ayrıca, ön çalışmalar, DOAC'ların kanserli hastalar için de makul bir antikoagülasyon olabileceğini de göstermiştir, ancak daha fazla çalışmayla desteklenmesi gereklidir (Laslo ve ark.,2020).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalara göre bu yeni ilaçların daha düşük kanama oranları ile tromboembolik olayların önlenmesinde, vitamin K antagonistlerinden geri olmadığı bildirilmiştir (Mekaj ve ark., 2015). DOAC'ların K vitamini antagonistlerine kıyasla başlıca avantajları, tahmin edilebilir farmakokinetik ve farmakodinamikleri, etkilerinin hızlı başlaması, yarı ömürlerinin kısa olması, terapötik aralıklarının daha geniş olması, az sayıda ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimleri olması ve belirli durumlar dışında sürekli laboratuvar izlemesine pek gerek olmamasıdır (Mekaj ve ark., 2015).

Tüm bu özellikler DOAC'ların çekici bir alternatif haline getirse de, bazı dezavantajları da vardır. Hem bu yeni antikoagülanlar hem bunların etkilerini geri çeviren ilaçlar pahalıdır (Abed ve

ark.,2017). Böbrek veya karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olması halinde bazı DOAC'lar kontrendikedir, bazılarıysa doz ayarlaması gerektirmektedir. Mekanik kalp kapağı olanlarda ve gebelerdeyse DOAC'lar kontrendikedir (Petca ve ark.,2019). Ayrıca, DOAC kullananlarda ciddi kanama ve tromboembolik olayların ender olmadığı ve bu grup ilaçları kullananların plazma seviyelerinde bireyler arası önemli varyasyon olabileceği de göz önüne alınmalıdır (Lähteenmäki ve ark.,2021).

DOAC'lar ise pıhtılaşma faktörlerinden birini (faktör II veya X) spesifik olarak inhibe ederek etki eder. Biyokimyasal bakış açısından, bir aşağı akış reaksiyonu engellendiğinde, yukarı akış reaksiyonları üründe birikir (bu durumda bazı koagülasyon faktörleri). Koagülasyon faktörlerinin böyle birikimi, bazı bireylerde bir koagülasyon kaskadı başlatmak için yeterli olabilir ve trombüs oluşumu için veya mevcut bir trombüsü sürdürmek için yeterli olabilir. Aksine, vitamin K antagonistleri (coumadin gibi) birçok koagülasyon faktörlerini (faktör II, VII, IX, X) inhibe ederek etki eder. Böylece tüm koagülasyon kademesini etkili bir şekilde durdururlar (Kajy ve ark., 2021).

DOAC'ların COVID-19 tedavisinde kullanılan viral ilaçlarla etkileşime girebilmesi nedeniyle COVID-19 geçiren hastalara başlanmaması, şayet önceden kullanılmaya başlanmış ise de kesilerek yerine LMWH başlanması önerilmiştir (Özbalcı, 2021). Warfarinin ise ciddi COVID-19 hastalığında hiçbir olumsuz etkisi gözlenmemiştir. COVID-19 pandemisi bağlamında antikoagülasyon endikasyonu olan hastalarda warfarin kullanımının güvenli olduğu tespit edildiğinden, devam eden warfarin tedavisinin kesilmemesi önerilmiştir (OpenSAFELY Collaborative, Wong ve ark.,2021). Ancak, düşük riskli hastalarda, hastanede kalış süresinin uzamasını önlemek için parenteral antikoagülasyonun yerine DOAC (apixaban veya rivaroxaban) ile tedavide önerilmiştir (Watson ve ark.,2020). Ancak, COVID-19 olgularında VTE riskinin 56 gün beklide daha uzun bir süre devam edebileceği bildirildiğinden (Ho ve ark.,2021), bu sürelerde göz önüne alınarak antikoagülan tedavinin süresinin ayarlanmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

COVID-19 olgularında heparin ile birlikte uygulanan diosmin ve hesperidin karışımının, venöz tromboembolizme karşı korumada yararlı olması muhtemel olduğu bildirilmiştir (Haggag ve ark 2020). Bundan dolayı tüm hastalarımızda diosmin ve hesperidin tedavisi tercih edilmiştir.

Direkt trombin inhibitörü olan dabigatran, antitrombin gibi bir kofaktöre ihtiyaç duymadan doğrudan trombine bağlanır ve hem çözünür trombin hem fibrine bağlı trombinin inhibe edebilir. Diğer proteinlere bağlanmadıklarından, direkt trombin inhibitörlerinin birkaç farmakokinetik ve farmakodinamik kısıtlaması vardır, bu da antikoagülan yanıtı daha öngörülebilir hale getirir. Ayrıca, direkt trombin inhibitörlerinin antiplatelet etkisi yoktur ve heparin tarafından indüklenen trombositopeniyi indüklemeyiz (Brandão ve ark.,2018). Lipofilik bir ajan olan dabigatran venöz tromboz tedavisinde hastalara günde 2 kere 150 mg oral uygulanır. Ancak başlangıcında parenteral antikoagülasyon da gerekir. Kalça operasyonlarından sonra VTE profilaksisi için ilk gün tek doz 110 mg takiben günde 2 kez 110 mg olarak uygulanır. Şimdilik hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılabilen tek yeni oral antikoagülandır. (Soyer, 2021). Aksine, rivaroksaban ve apiksaban proteinlere yüksek oranda bağlandıklarından yanlılıkla aşırı doz uygulanmaları halinde diyalizle kandan uzaklaştırılmazlar (Köksal ve Durak., 2020). Çoğunlukla idrarla atıldığından renal fonksiyon bozukluğu olanlarda dabigatran dikkatli kullanılmalıdır. Bundan dolayı böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda rivaroksabanın dabigatrana tercih edilebileceği bildirilmiştir (Canbolat ve ark., 2017).

Apixaban (Eliquis®), serbest veya trombüse bağlı FXa'ya selektif ve reversibl olarak bağlandığında faktör Xa'nın aktivitesini seçici ve geri dönüşümlü bir şekilde engelleyen ve protrombinaz kompleksinin aktivitesini bloke eden oral bir faktör Xa inhibitörüdür. Gıdalardan etkilenmez. Apiksaban CYP3A4 bağımlı mekanizmayla karaciğerde metabolize olduğundan bu mekanizma vasıtasıyla etki eden ilaçlar onun farmakodinamiğine etki eder (Köksal ve Durak., 2020). Venöz tromboz tedavisinde ilk yedi gün günde iki kez 10 mg, takiben günde iki kez 5 mg olarak uygulanır. Ortopedik cerrahi girişimlerde profilaktik olarak günde iki kez 2.5 mg olarak uygulanır.

Antikoagülan tedaviye direkt apiksaban ile başlanabilir, parenteral antikoagülasyon uygulanmasına gerek yoktur. Gastrointestinal kanama riski en az olan yeni oral antikoagülandır.

Rivaroxaban, koroner arter hastalığı ve/veya periferik arter hastalığı olan erişkinlerde aterotrombotik olayları önlemek için bir antiplatelet ajanla birlikte kullanılması onaylanan ilk oral antikoagülandır. Bununla birlikte, bu tıbbi yaklaşımdan en çok hangi hasta grubunun yararlanacağını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Laslo ve ark.,2020). Hem trombositlere bağlı olan hem serbest FXa'yı geriye dönüşümlü ve kompetitif olarak inhibe eder. Biyoyararlanımını artırmak için gıdalarla birlikte alınmalıdır (Verdecchia ve ark.,2016). Monitorizasyon gerekirse anti-FXa ölçümü yapılabilir. Rivaroksaban da apiksaban gibi öncesinde parenteral antikoagülasyon gerektirmeden direkt uygulanabilir. İlk 21 gün günde iki kez 15 mg daha sonra günde bir kez 20 mg ile tedaviye devam edilir.

Edoksaban (Lixiana®), faktör Xa'nın aktivite bölgesine geri dönüşümlü olarak bağlanan bir oral faktör Xa inhibitörüdür (Brandão ve ark., 2018). Edoksaban da hem trombüse bağlı hem serbest FXa'yı inhibe eder. Venöz tromboz tedavisinde edoksaban tedavisi de dabigatran tedavisi gibi öncesinde 5-10 gün süreyle parenteral antikoagülasyon gerektirmektedir. Atriyal fibrilyasyon ve venöz tromboz tedavisinde günlük dozu 60 mg olup kreatinin klirensi %15-50 arasındakilerdeyse günlük doz yarıya indirilmelidir.

Yaşamı tehdit eden ve destek tedaviye cevap vermeyen olgularda DOAC'ların antidotları kullanılabilir. Dabigatran'ın antidotu idarucizumab, rivaroksaban ve apiksabanın antidotuysa andeksenat alfa'dır (Köksal ve Durak., 2020).

SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19'u edinsel bir trombofilik risk faktörü gibi değerlendirirsek bu viral hastalıktan korunmak ve hastalanılır ise de olası tromboz riskini azaltmak için diğer edinsel trombofilik risk faktörlerinden kaçınmak yararlı olacaktır. Bunun için güneşli havalarda açık hava aktiviteleri yaparak D vitamini eksikliğinden kaçınmak, doğal tarım ürünleriyle beslenerek magnezyum eksikliğinden kaçınmak önemlidir.

COVID-19 sonrası bazı hastalarda fibrotik değişiklikler sonucu solunum kapasitesinde azalma olmaktadır. Ayrıca, COVID-19 sonrası gelişen kalıcı fibrotik değişikliklerin malign lezyonlar sanılarak ilerde bronkoskopi, torakotomi gibi gereksiz invaziv girişimlere maruz kalmaması için bu hastaların radyolojik görünümleri de ayrıntılı raporlanmalıdır.

COVID-19 sonrası gelişen venöz yetmezlik olgularında kombine diosmin ve hesperidin tedavisi tercih edilebilir. Warfarinin şiddetli COVID-19 hastalığında hiçbir olumsuz etkisi gözlenmediği için COVID-19 sonrası gelişen DVT olgularında güvenle kullanılabilir. Şüphesiz hedef INR değerleri sürdürülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Abed HS, Kilborn MJ, Chen V, Sy RW. Reversal Agents in the Era of NOACs. *J Atr Fibrillation*. 2017;10(4):1634. doi: 10.4022/jafib.1634.
2. Brandão GMS, Cândido RCF, Rollo HA, Sobreira ML, Junqueira DR. Direct oral anticoagulants for treatment of deep vein thrombosis: overview of systematic reviews. *J Vasc Bras*. 2018;17(4):310-317. doi: 10.1590/1677-5449.005518.
3. Canbolat İP, Belen E, Sinan ÜY, Başkurt M. Comparative follow-up results of novel oral anticoagulants in daily practice. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2017;3(1):15-18.

4. Candido S, Lumera G, Barcellona G, Vetri D, Tumino E, Platania I, et al. Direct oral anticoagulant treatment of deep vein thrombosis reduces IL-6 expression in peripheral mononuclear blood cells. *Exp Ther Med.* 2020;20(6):237. doi: 10.3892/etm.2020.9367.
5. Carfora V, Spiniello G, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG, Mottola FF, Verde N, Coppola N; Vanvitelli COVID-19 group. Anticoagulant treatment in COVID-19: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(3):642-648. doi: 10.1007/s11239-020-02242-0. PMID: 32809158; PMCID: PMC7432456.
6. Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb Haemost.* 2020 doi: 10.1055/s-0040-1712097.
7. Flaczyk, A, Rosovsky, RP, Reed, CT, et al. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: Implications for clinical practice and future investigations. *Crit Care* 2020; 24: 559.
8. Haggag YA, El-Ashmawy NE, Okasha KM. Is hesperidin essential for prophylaxis and treatment of COVID-19 Infection? *Med Hypotheses.* 2020;144:109957. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109957.
9. Ho FK, Man KKS, Toschner M, Celis-Morales C, Wong ICK, Sattar Net al. COVID-19 infection and subsequent thromboembolism: A self-controlled case series analysis of a population cohort: <https://doi.org/10.1101/2021.02.02.21251043>.
10. Kaji M, Mathew A, Ramappa P. Treatment Failures of Direct Oral Anticoagulants. *Am J Ther.* 2021;28(1):e87-e95.
11. Köksal Ö, Durak VA. Emergency Service Management of Bleeding Due to New Generation Oral Anticoagulants. *Anatolian Journal of Emergency Medicine* 2020;3(2); 62-65.
12. Lähteenmäki J, Vuorinen AL, Pajula J, Harno K, Lehto M, Niemi M, van Gils M. Pharmacogenetics of Bleeding and Thromboembolic Events in Direct Oral Anticoagulant Users. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):768-776. doi: 10.1002/cpt.2316.
13. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie.* 2020;40(3):264-269. doi: 10.1055/a-1178-3551.
14. Laslo CL, Bacalbasa N, Stanescu AMA, Carsote M, Bungau S, Rus M, Bratu OG, Diaconu CC. New oral anticoagulants - possible extension to other indications (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(3):2401-2405. doi: 10.3892/etm.2020.8713.
15. Levi M, van der Poll T and Büller HR: Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004;109:2698–2704. 2004.
15. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB and Miftari EI: New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:967–977.
17. OpenSAFELY Collaborative, Wong AYS, Tomlinson LA, Brown JP, Elson W, Walker AJ, Schultze A, et al. Association between warfarin and COVID-19-related outcomes compared with direct oral anticoagulants: population-based cohort study. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):172. doi: 10.1186/s13045-021-01185-0.
18. Özbacı D. Anticoagulant therapy in Covid-19. *Med J SDU* 2021;(özel sayı-1):37-45.
19. Petca A, Petca RC, Zvanca M, Maru N, Mastalier B and Dogaroiu C: Fetal death from ruptured vasa previa: A tragic event in the ultrasonographic era. *Rev Med Leg.* 2019;27:43–46.
20. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, Jeanpierre E, Rauch A, Labreuche J, Susen S, Lille ICU Haemostasis COVID-19 group Pulmonary embolism in COVID-

- 19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
21. Poveda-Jaramillo R. Coronavirus disease 2019-induced hypercoagulability and its clinical implications. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2021;2184923211069185. doi: 10.1177/02184923211069185.
22. Soyer NA. Akılcı ilaç kullanımı: Yeni nesil oral antikoagülanlar. *Ege Med J* 2021;60(suppl): 32-25.
23. Verdecchia P, Angeli F, Aita A, Bartolini C, Reboldi G. Why switch from warfarin to NOACs? *Intern Emerg Med*. 2016;11(3):289-93. doi: 10.1007/s11739-016-1411-0.
24. Watson RA, Johnson DM, Dharia RN, Merli GJ, Doherty JU. Anti-coagulant and anti-platelet therapy in the COVID-19 patient: a best practices quality initiative across a large health system. *Hosp Pract (1995)*. 2020 Oct;48(4):169-179. doi: 10.1080/21548331.2020.1772639.
25. Zhang Y, Zhang Z, Wei R, Miao X, Sun S, Liang G, et al: IL (Interleukin)-6 contributes to deep vein thrombosis and is negatively regulated by miR-338-5p. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:323–334.