

## Pandemi Döneminde Mekanik Kalp Kapağı Olan Hastaların Takibi

Follow-Up of Patients with Mechanical Heart Valves During the Pandemic

Meral Ekim<sup>1\*</sup> , Hasan Ekim<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Doç. Dr. Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Yozgat, Türkiye

<sup>2</sup>Prof. Dr. Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Yozgat, Türkiye

\* Corresponding author: meralekim@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 02.05.2023  
Kabul Tarihi / Accepted: 13.06.2023

Araştırma Makalesi/Research Article  
DOI: 10.5281/zenodo.8189638

### ÖZET

Günümüzde varfarin ile uygulanan oral antikoagülan tedavi, mekanik kalp kapağı implante edilmiş hastalarda tromboembolik komplikasyonları önlemenin en etkili yolu olarak görülmektedir. Amacımız mekanik kalp kapağı olan hastalarda oral antikoagülan ilaçların etkilerini ve D vitamini düzeylerinin önemini ilgili literatür ışığında tartışmaktır.

Çalışmamız Mart 2020 ile Aralık 2022 tarihleri arasında aralıklı olarak INR (International Normalized Ratio) değerleri ölçülerek varfarin tedavisi düzenlenen 17 hastayı kapsamaktadır. Varfarin ile etkileşime girebileceğinden, hastaların bitkisel ilaçlar ve gıda takviyeleri kullanımından kaçınmaları önerildi. INR değerinin aort kapak replasmanı (AVR) olan olgularda 2-3 arasında, mitral kapak replasmanı (MVR) ve MVR+AVR olanlarda 2.5-3.5 arasında sürdürülmesi planlandı. Hastaların rutin laboratuvar tetkiklerinin yanında D vitamini düzeyleri de ölçüldü.

Çalışma kapsamına giren yedi kadın ve 10 erkek hasta vardı. Yaşları 49 ile 77 arasında değişmekte ve ortalama yaş ise  $66.5 \pm 7.5$  yıl idi. Günlük varfarin dozu 2.5 mg ile 10 mg arasında değişmekteydi ve hastaların çoğunda günlük 5 mg varfarin ile yeterli antikoagülasyon sürdürüldü. Tüm hastalarımızda D vitamini eksikliği vardı. Ortalama D vitamini düzeyi  $11.45 \pm 6.3$  idi. Bir hastada hafif burun kanaması ve bir diğer hastamızda hafif bir hemoptizi oldu. INR değerlerine göre varfarin (coumadin) dozu ayarlanarak tedavi edildiler. Hastalarımızda D vitamini düzeyinin normal düzeye gelmesiyle INR değerleri daha stabil bir seyir gösterdi.

Mekanik kalp kapağı olanlarda kanama ve tromboz gibi ciddi komplikasyonların gelişmesini önlemek için INR değerinin sürekli olarak hedef değerlerde sürdürülmesi önemlidir. Bunun için varfarin kullanan her hastada INR ölçümlerinden hazırlanan grafiğin sorgulanarak yaşam tarzının düzenlenmesini önermekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Mekanik Kalp Kapağı, Varfarin, INR değeri, D vitamini

### ABSTRACT

Currently, oral anticoagulant therapy with warfarin appears to be the most effective way to prevent thromboembolic complications in patients with mechanical heart valve. Our aim is to discuss the effects of oral anticoagulant drugs and the importance of vitamin D levels in patients with mechanical heart valve in the light of the relevant literature.

Our study includes 17 patients who were treated with warfarin by measuring INR (International Normalized Ratio) values intermittently between March 2020 and December 2022. It was recommended that patients avoid the use of herbal remedies and food supplements as they may interact with warfarin. It was aimed to maintain the INR value between 2-3 in patients with aortic

valve replacement (AVR) and 2.5-3.5 in patients with mitral valve replacement (MVR) and MVR+AVR. In addition to routine laboratory tests, vitamin D levels of the patients were also measured.

There were seven female and 10 male patients in the study. Their ages ranged from 49 to 77, and the mean age was  $66.5 \pm 7.5$  years. The daily dose of warfarin ranged from 2.5 mg to 10 mg, and most patients maintained adequate anticoagulation with 5 mg of warfarin daily. All of our patients had vitamin D deficiency. The mean vitamin D level was  $11.45 \pm 6.3$ . There was mild nosebleed in one patient and mild hemoptysis in another patient. They were treated by adjusting the dose of coumadin according to INR values. INR values were more stable with the normalization of vitamin D levels in our patients.

It is important to constantly maintain the INR at target values in order to prevent the development of serious complications such as bleeding and thrombosis in patients with mechanical heart valves. Therefore, it is necessary to regulate the lifestyle of each patient using warfarin by questioning the graph prepared from the INR measurements.

**Keywords:** Mechanical Heart Valve, Warfarin, INR value, vitamin D

## 1. GİRİŞ

Mekanik kalp kapaklarının ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen tromboembolizm, endokardit, yapısal kapak disfonksiyonu, pannus gelişmesi ve hemoliz gibi birtakım komplikasyonları vardır. İmplant edilen kalp kapağında tromboz gelişmesini önlemek için antikoagülan tedavi uygulanmaktadır. Günümüzde bir K vitamini antagonisti (VKA) ile uygulanan oral antikoagülan tedavi, mekanik kalp kapağı implante edilmiş hastalarda tromboembolik komplikasyonları önlemenin en etkili yolu olarak görülmektedir. Bir VKA olan varfarin (coumadin) bu amaçla en sık kullanılan ilaçtır. Varfarin ilk olarak 1940'larda fare zehiri olarak geliştirildi ve ilk kez 1950'lerde insanlarda antikoagülan olarak kullanıldı. Varfarinin terapötik aralığı dardır ve ne yazık ki çeşitli ilaç ve gıdalarla etkileşimi vardır. Bu yüzden klinik kullanıma girdiğinden beri, varfarin kullanan hastalara daha güvenilir ve öngörülebilir bir fizyolojik etki sunmanın yanı sıra günlük yaşamlarında daha az aksama sağlayabilecek uygun bir alternatif tedavi aranmıştır (1). Atriyal fibrilasyon ve venöz tromboembolizm (VTE) için yeni direkt oral antikoagülanlar onaylanmış olmakla birlikte mekanik kalp kapağı olanlarda ise henüz varfarinin alternatifi yoktur. Varfarin, mekanik kalp kapağı takılan hastalar dışında atriyal fibrilasyon, kardiyembolik iskemik inme, VTE ve antifosfolipid antikör sendromu tanısı konanlarda da kullanılmaktadır (2).

İlaç olarak kullanılan varfarin, R ve S enantiyomerlerinin rasemik bir karışımıdır ve karaciğerde, başta CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP1A2 ve CYP3A4 olmak üzere sitokrom P450 (CYP) izozimleri tarafından metabolize edilir (3). Kalp kapak ameliyatlarını takiben ertesi gün oral varfarin tedavisine başlanır. Hedef INR değerine ulaşıncaya kadar düşük moleküler heparin (DMAH) ile birlikte varfarin tedavisi devam eder. Daha sonra sadece oral varfarin ile antikoagülan tedaviye yaşam boyu devam edilir. Sürdürülen bu varfarin tedavisi sayesinde tromboembolik olayların riski önemli ölçüde azalır. Bununla birlikte, varfarinin güvenliği ve etkinliği büyük ölçüde INR (International Normalized Ratio) kan testinin hedeflenen terapötik aralıkta sürdürülmesine bağlıdır (4). INR, kanın pıhtılaşmasının ne kadar sürdüğünü gösteren bir ölçüdür ve alınması gereken varfarin dozunu belirlemek için önemlidir (5). Varfarin tedavisi, INR değerinin seri izlenmesiyle her hasta için özel olarak ayarlanmalıdır. INR değerinin hedef değerlerin altında olması halinde kapak trombozu riski artarken, hedef değerlerin üstünde olması halindeyse kanama riski artar. Maalesef çok dar bir terapötik aralığı olduğu gibi ilaç ve gıdalarla etkileşimi de ciddi bir sorundur. Bunun için INR değerinin aralıklı olarak ölçülüp varfarin dozunun ayarlanması gerekir.

Pandemi döneminde öncelik COVID-19 tedavisi ve profilaksisine verildiğinden kronik hastalıkları olanlar olumsuz etkilenmiştir. INR takibi gereken mekanik kalp kapağı implante edilen bazı hastalarda COVID-19'dan korunmak için tıbbi kontrollerini ihmal etmiştir. Ayrıca, kısıtlama önlemleri nedeniyle açık hava aktivitelerinden ve güneşten mahrum kalmak nedeniyle D vitamini eksikliğinin sıklığı da artmıştır. Amacımız COVID-19 pandemisini takiben mekanik kalp kapağı olan hastalarda varfarin ve yeni direkt oral antikoagülan ilaçların etkilerini ve D vitamini düzeylerinin önemini ilgili literatür ışığında tartışmaktır. Olgu sayımız sınırlı olmasına rağmen literatürde mekanik kalp kapağı olan hastalarda varfarin, INR ve D vitamini ilişkisini inceleyen fazla bir çalışma yoktur. Olgu sayılarımızın artmasıyla ilerde çalışmamızın kapsamının daha da genişleyeceğini düşünüyoruz.

## **2. MATERYAL ve METOT**

Çalışmamız Mart 2020 ile Aralık 2022 tarihleri arasında (pandemi döneminde) mekanik kalp kapağı olduğu için varfarin kullanan 17 hastayı kapsamaktadır. Hastalarımızın izlenmesi pandemi sonrası dönemde de sürdürüldü. Düzenli kontrole gelmeyen veya başka şehirlere taşınan hastalar çalışma kapsamından çıkarıldı. Varfarin ile etkileşime girebileceğinden, hastaların bitkisel ilaçlar, gıda takviyeleri ürünleri kullanımından kaçınılması önerildi. Gebe hastalar, alkol ve tütün ürünleri kullananlar çalışma kapsamına alınmadı. INR değerleri üç hafta aralıklarla ölçüldü. Ancak, INR değerinin hedef değerlerin altında veya üstünde olması halindeyse daha sık aralıklarla ölçüm yapıldı. INR değerinin aort kapak replasmanı (AVR) olan olgularda 2-3 arasında, mitral kapak replasmanı (MVR) ve MVR+AVR olanlarda 2.5-3.5 arasında sürdürülmesi planlandı. AVR olup atriyal fibrilasyon, geçirilmiş tromboembolizm, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu veya hiperkoagülabilitate gibi eşlik eden tromboembolizm risk faktörleri gibi ilave risk faktörleri olanlardaysa yine INR değerinin 2,5-3.5 arasında olması hedeflendi.

Pandemi döneminde olmamız nedeniyle hastalara rutin laboratuvar tetkiklerinin yanında COVID-19 testi, iki yönlü akciğer grafisi de istendi. Ayrıca, pandemi nedeniyle uygulanan önlemler nedeniyle güneşten yeterli faydalanmamaları ya da beslenme değişiklikleri de göz önüne alınarak D vitamini, B12 vitamini, folat ve magnezyum düzeyleri de ölçüldü.

Bulgular ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) ve sayı (yüzde) olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz için t testi kullanıldı ve 0,05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

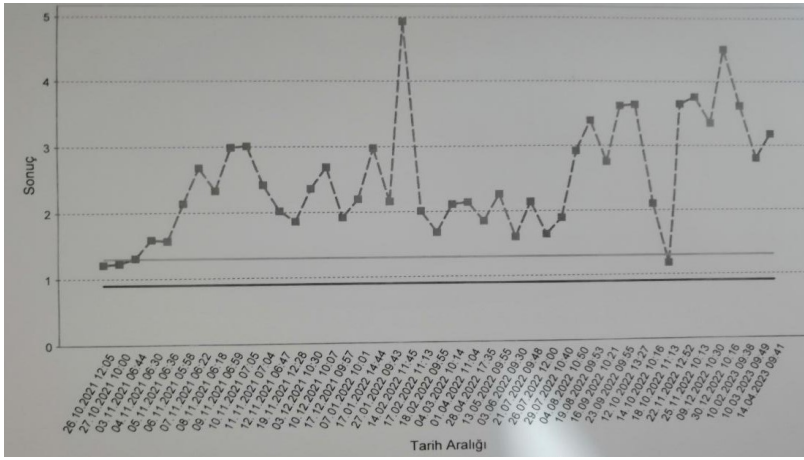
## **3. BULGULAR ve TARTIŞMA**

Çalışma kapsamına giren yedi kadın ve 10 erkek hasta vardı. Yaşları 49 ile 77 arasında değişmekte ve ortalama yaş ise  $66.5 \pm 7.5$  yıl idi. Hastalar değişik merkezlerde opere olup, hastanemize kontrol için gelen hastalardı. On hastaya mitral kapak replasmanı (MVR), iki hastaya aort kapak replasmanı (AVR), iki hastaya MVR+AVR, bir hastaya AVR+ mitral kapak onarımı, bir hastaya MVR+ koroner bypass operasyonu ve bir hastaya AVR+suprakoroner greft uygulanmıştı. Günlük varfarin dozu 2.5 mg ile 10 mg arasında değişmekteydi ve hastaların çoğunda günlük bir tablet 5 mg varfarin ile yeterli antikoagülasyon sürdürüldü. Hastalarımızın hiçbirinde aspirin kullanılmadı.

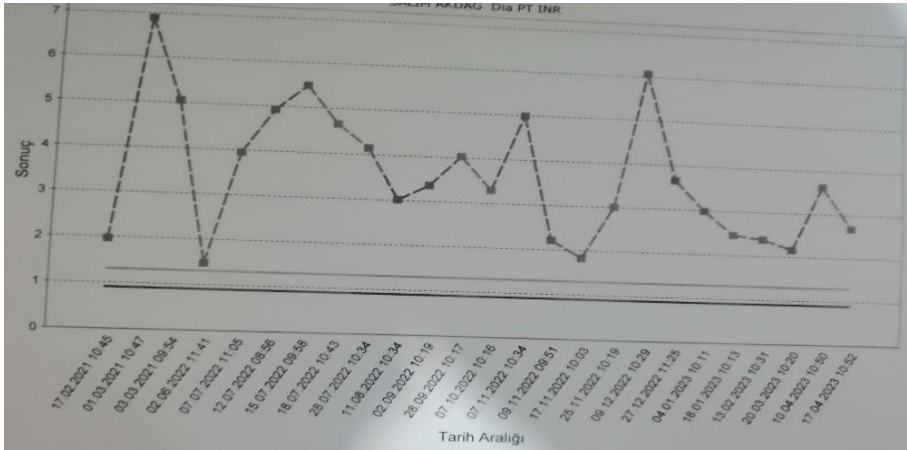
Hastalarımızda 14 ay ile 26 ay süre arasında değişen (ortalama 18 ay) takip sürelerinde majör bir kanama olmadı. INR düzeyi 4.9 olan bir hastamızda hafif burun kanaması oldu (Şekil 1). Yine INR düzeyi 6.8 olan bir hastamızda hafif bir hemoptizi oldu (Şekil 2). Coumadin dozu ayarlanarak tedavi edildiler. Bu hastalarımızda D vitamini düzeyinin normal düzeye gelmesiyle daha düşük varfarin dozuyla hedef INR değerleri daha stabil olarak sürdürüldü.

Hastalarımızın INR değerleri grafik olarak gösterildi ve hedeflenen INR değerleri %70'in üzerinde sürdürüldü. INR değeri hedef değerlerinin altında seyrettiğinde varfarin dozu artırıldı ve INR hedef değerlere erişinceye kadar parenteral DMAH tedavisi de eklendi. INR hedef değerlerin üzerinde seyrettiğinde varfarin tedavisine ara verildi ve günlük INR takibi yapıldı. INR hedef değerlere düştüğünde varfarin tedavisi tekrar başlandı. INR grafiğinin hedeflenen değerlerin dışında olduğu durumlarda hastalarımızın stresli olduklarını ve yeme-içme alışkanlıklarında bariz değişiklikler yaptıklarını tespit ettik.

Tüm hastalarımızda D vitamini eksikliği, beş hastada B12 vitamini eksikliği vardı. Ortalama D vitamini düzeyi  $11.45 \pm 6.3$  ng/ml idi. Pandemi döneminde kısıtlama önlemleri nedeniyle D vitamini eksikliği yaygın görüldü. Ortalama D vitamini düzeyi bakımından her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Hastalarımızda magnezyum ve folat düzeyleri normaldi.



Şekil 1. Düzenli olarak INR ölçümleri yapılan mekanik mitral kapağı olan 74 yaşındaki kadın hastanın ölçüm tarihleri aralığına göre INR değerleri.



Şekil 2. Mekanik aort ve mekanik mitral kapak takılan 68 yaşındaki erkek hastanın ölçüm tarihleri aralığına göre INR değerleri.

Mekanik mitral kapak implante edilmiş hastalarda INR değerinin 2.5-3.5 arasında olması hedeflenir. Tromboembolizm risk faktörleri olmayan mekanik aort kapağı takılan hastalarda INR değerinin 2,0 ila 3,0 arasında sürdürülebilir, ama atriyal fibrilasyon, geçirilmiş tromboembolizm, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu veya hiperkoagülabilité gibi eşlik eden tromboembolizm risk faktörleri de varsa INR değerinin 2,5 ile 3,5 arasında sürdürülmesi tercih edilir (6). INR değerinin 2,5 ile 3,5 arasında sürdürülmesi batı ülkelerinde önerilmekle birlikte, koagülasyon

dinamiklerdeki farklılıklar nedeniyle, Çinli hastalardaki optimal antikoagülan yoğunluğunun batılı hastalardakinden önemli ölçüde daha düşük olduğundan Çinli hastalarda, 1,5 ile 2,5 arasında bir INR değerinin sürdürülmesinin hem güvenli hem de optimal terapötik sonuçlara ulaşmak için yeterli olduğu bildirilmiştir (7). Ancak, hedeflenen INR aralıklarının dışında kalan hastalarda büyük oranda yan etki gözlenmiştir. Bu nedenle, daha düşük INR değerlerini savunan literatürün güvenilirliğine şüpheyle bakılmaktadır (8).

Mekanik kapağın konumu ve tasarımı da INR değerinin ayarlanmasında önemlidir. Mitral pozisyona implante edilen kapak, mitral orifis boyunca daha yavaş kan akışı nedeniyle aortik pozisyondaki mekanik kapağa göre daha büyük bir tromboembolizm riski taşıdığından daha yüksek bir INR değerinin hedeflenmesini gerektirir (9,10). Ayrıca, implante edilen kapağın tipi de dikkate alınmalıdır. Kalp cerrahisinde kullanılan üç tip protez kapak vardır. Bunlar toplu kafesli kapaklar, monoliflet kapaklar ve biliflet kapaklardır. Toplu kafesli kapaklar en trombojenik kapaklar olup kullanımdan kalkmıştır. Ama uzun süredir hala yaşayan ve toplu kafesli kapak implante edilmiş hastalar da vardır. Biliflet ve monoliflet kapaklarda ise tromboz riski düşüktür (11). Bir hastanın hedef INR'si belirlenirken tromboembolizm riskini artırabilecek çeşitli klinik özellikler de dikkate alınmalıdır. Hastalar, atriyal fibrilasyon (AF), önceki tromboembolizm, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu veya hiperkoagülabilité gibi komorbid durumlar nedeniyle bağımsız olarak artan bir tromboembolizm riskine sahip olabilir (12).

Varfarin tedavisi, birçok gıda, gıda takviyesi 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 (13). Altta yatan farmakokinetik ve farmakodinamik kökenli etkenler varfarin direncinden sorumludur. Hedeflenen INR değerinin haftada 75 mg üzerinde veya günlük 15 mg/gün üzerinde coumadin dozu ile sağlanması durumunda varfarin direnci söz konusudur (14). Ülkemizde yapılan ve 40 olguyu kapsayan bir çalışmada varfarin direncinin sıklığı %10 olarak bildirilmiştir (14). Varfarine bağlı doz değişimlerinin yaklaşık yarısından Sitokrom CYP2C9 ve VKORC1 sistemlerindeki değişiklikler rol oynamaktadır. Bundan dolayı, varfarin direnciyle ilgili yapılan genetik çalışmalarda CYP2C9 ve VKORC1 polimorfizmleri ağırlıklı olarak incelenmektedir (15). Serimizde varfarin direnci olan olgu tespit edilmemiştir.

Varfarin, çoklu aktif metabolik yolları içeren metabolizması nedeniyle sıklıkla gıdalar ve ilaçlarla etkileşime girmektedir. 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 vitamininin ana fonksiyonu, hepatik protrombin sentezi, koagülasyon faktörleri ve antikoagülan proteinler için enzimatik bir kofaktör olarak hareket etmektir (16). Varfarinin bitkisel ürünler, gıda takviyesi ve besinler ile etkileşiminin en yaygın nedeninin, metabolizmasında rol oynayan CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerinin inhibisyonu veya indüklenmesi yoluyla varfarin metabolizmasına müdahalesiyle bağlantılıdır (3).

Sigara içmek de varfarin tedavisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte, sigara içme sırasında birçok kimyasal bileşik absorbe edilir ve bu da sitokrom enzimlerinin aktivitelerinde artışa neden olabilir. Bu nedenle, varfarin gereksinimleri daha düşük olabileceğinden, sigarayı bırakanlar INR değeri stabilizeinceye kadar dikkatle izlenmelidir (17).

Varfarinin hedef INR değerini sağlayan ortalama etkin dozları 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 gibi yüksek bir doz gerekebilir. Serimizdeyse varfarinin dozu 2.5-10 mg arasında değişmekteydi ve hastaların çoğunda günlük 1 tablet (5 mg) coumadin (varfarin sodyum) tedavisi ile yeterli antikoagülasyon sürdürüldü. Yaş, cinsiyet, etnik köken, K vitamini alımı, vücut ağırlığı, albümin düzeyi ve etkileşen ilaçlar ile gıdalar gibi etkenlerin tümü bu değişkenliğe katkıda bulunabilir (18). Serimizde olduğu gibi D vitamini düzeyi de göz önüne alınmalıdır. D vitamini, öncelikle kalsiyum

ve fosfor metabolizmasında yer alan ve iskelet sağlığını koruyan, yağda çözünen bir vitamindir. Çoğu otorite tarafından kabul edildiği gibi, 25-hidroksi D vitamini [25(OH)D] serum seviyesinin 20 ng/ml'nin altında olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanır. Varfarinin antikoagülan etkisinin D vitamini takviyesi ile arttığı ve D vitamini takviyesi yapılanlarda daha düşük varfarin dozlarıyla hedef INR değerlerinin sağlandığı bildirilmiştir (19). D vitamini düzeyi normal olan hastalarda daha az varfarin dozuyla hedef INR değeri sağlanacağından, kanama riskinin azalmasının da muhtemel olduğunu düşünüyoruz. Nitekim D vitamini düzeyinin normalleşmesiyle varfarin tedavisi sonucu kanama olan iki hastamızda daha düşük varfarin dozuyla hedef INR değerleri sağlandı ve kanamalar tekrarlamadı.

Varfarinin ilk dozundan sonra INR'de bir değişikliğin fark edilmesi 24-36 saat sürer (20). İndirekt koagülasyonu önleme mekanizmaları nedeniyle, oral VKA'ların terapötik etkilerinin başlaması için genellikle en az 5 günlük bir kullanım süresi gerekir (21). Bu nedenle, varfarinin başlangıç aşamasında fraksiyone olmayan heparin (standart heparin) veya düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) gibi heparin bazlı antikoagülan ajanlarla birlikte kullanımı, stabil bir INR elde edilinceye kadar gereklidir. INR değeri iki ardışık ölçümde hedef değere ulaşıncaya kadar parenteral ve oral antikoagülan tedavi birlikte sürdürülür. Kalp kapağı replasman cerrahisini takip eden erken dönemde önemli bir tromboembolizm riski olduğu için bu aşama özellikle önemlidir (22). DMAH'ler, mekanik kalp kapağı olan hastalar için lisanslı olmamasına rağmen, yaygın olarak kullanılmaktadır. Daha öngörülebilir antikoagülan etkileri ve daha az izleme gereksinimleri, erken antikoagülasyonda daha fazla stabiliteye izin verebilmeleri bunda rol oynamaktadır (23). Nitekim, DMAH köprüleme tedavisinin, tromboembolik komplikasyon riski nispeten yüksek olan bir hasta kohortunda yeterli antikoagülasyonu sağladığı bildirilmiştir (24).

Mevcut kanıtlar kanama riskini azaltmak için konservatif bir INR hedefi kullanırken tromboza karşı korumayı en üst düzeye çıkarmak için VKA-antiplatelet kombinasyon tedavisinin kullanılmasını teşvik etmektedir (8). Ancak, ikili varfarin-antitrombotik tedavisinin genel yararına ilişkin göstergelere rağmen, bu yaklaşım ikna edici bir kanıt temelinden yoksundur (8). Tromboembolik olay riski yüksek olan hastalarda varfarine düşük doz aspirin eklenirse kanama riski artacağından INR değerinin daha yakından izlenmesi gerekir (5). Aspirinin günde 75-150 mg dozda etkili bir antitrombotik olduğu ve daha fazla aspirin dozunun koruyucu fayda sağlamadan kanama riskini artırdığı gözlenmiştir (25). Hastalarımızda varfarine ek bir antiplatelet tedavisi uygulanmamıştır.

Yeni direkt oral antikoagülanlar (DOAC'lar) son yıllarda varfarinin yerini almaya başlasa da varfarin, mekanik kalp kapağı olan hastalarda hem tromboembolik hem de kanama komplikasyonları açısından DOAC'lardan üstündür (4). Varfarinden farklı olarak diyetle ve diğer ilaçlar ile etkileşiminin olmaması, ayrıca P-450 sisteminden bağımsız olarak aktif formuna dönüşmesi sebebiyle genetik polimorfizmden etkilenmemesi dabigatranı çekici bir alternatif yapmıştır. Ama ilk denemelerde ve ülkemizde yapılan bir çalışmada dabigatran kapak trombozuna yol açmıştır (26). RE-ALIGN denemesi, ilk kez bir insan modeli kullanılarak, mekanik kalp kapağı replasmanının ardından faktör IIa'yı inhibe eden bir yeni oral antikoagülanlardan olan dabigatranın etkinliğini varfarine karşı karşılaştırdı (27). Ancak, dabigatran alan hastalarda aşırı tromboembolizm ve kanama oranları nedeniyle çalışma erkenden durduruldu ve bunun hiçbir fayda sağlamadığı üstelik risk artışı sağladığı sonucuna varıldı. Bu bulgulara dayanarak, kılavuzların çoğu yeni oral antikoagülanların mekanik kalp kapağı olanlarda kesin olarak kullanılmaması gerektiğini önermektedir (8). Ancak, varfarinin terapötik indeksinin dar olması nedeniyle alternatif ilaçlar için çalışmalar da sürmektedir.

Ameliyattan yaklaşık üç ay sonra, düz kas hücreleri, elastik ekstrasellüler matriks ve endotel hücrelerinden oluşan bir neointima, mekanik kapağın çoğunu kaplar ve bu da kapağın yüksek trombojenitesini azaltır (28,29). Bu neointimal gelişme tamamlanıncaya kadar hastaların daha yakından takip edilmesi önemlidir. Varfarin, FXa inhibitörlerine kıyasla çoklu antikoagülasyon

hedefleri sunar ve cerrahi sonrası erken aşamada ve sonrasında mekanik kapak hastaları için daha uygundur (30). Bundan dolayı, biyoprotez kapaklar bile kullanılsa bu ilk üç aylık dönemde varfarin tedavisinin uygulanması şüphesiz yararlıdır.

Kanamamanın kolayca kontrol altına alındığı çoğu küçük cerrahi prosedürlerde (diş çekimi ve katarakt ameliyatı dahil) oral antikoagülasyona ara verilmesi gerekli değildir. Büyük kalp dışı cerrahi geçirecek hastalarda, INR'nin 1,5 değerinin altına düşmesini sağlamak için oral antikoagülasyon genellikle ameliyattan üç ila dört gün önce kesilir ve INR terapötik eşiğın altına düştüğünde (genellikle ameliyattan 36-48 saat önce) standart heparin veya DMAH ile antikoagülasyona başlanır. Köprüleme için intravenöz fraksiyone olmayan heparin kullanılmışsa ameliyattan 3-4 saat önce, DMAH kullanılmışsa 24 saat önce kesilir (31). Herhangi bir hemorajik komplikasyon nedeniyle kontrendike değilse parenteral DMAH tedavisine ameliyattan 12 saat sonra ve oral varfarin tedavisine ameliyattan 12-24 saat sonra yeniden başlanır. INR hedeflenen değere varınca Parenteral DMAH (köprüleme antikoagülasyon) kesilerek tek başına yine oral varfarin tedavisine devam edilir. Fraksiyone olmayan heparin uzun süredir tercih edilen köprü antikoagülan olmuştur, ancak gözlemsel veriler DMAH de aynı derecede etkili olduğunu ve kanamaya neden olma olasılığının daha yüksek olmadığını (kronik böbrek hastalığı olan hastalar dışında) göstermektedir (32).

Acil kalp dışı cerrahi veya invaziv prosedürler için taze donmuş plazma (TDP) veya protrombin kompleksi konsantresi uygulanabilir. TDP insan kanından elde edilir ve tüm koagülasyon faktörlerini ve proteinleri içerir. ABO kan grubu tipi eşleşmesini gerektirir. Klinik pratikte genellikle 10-15 ml/kg olarak uygulanır. Plazma transfüzyonunun potansiyel olumsuz etkileri arasında patojen bulaşma riski, alerjik reaksiyonlar, aşırı sıvı yüklenmesi ve transfüzyonla ilişkili akciğer hasarı riski yer alır (33). Eğer ameliyat 6-12 saat ertelenebilirse varfarinin antikoagülan etkisini tersine çevirmek için intravenöz K vitamini kullanılabilir (5).

Varfarin etkisini koagülasyon kaskadındaki faktörlerin (faktör II, VII, IX, X) K vitaminine bağlı gama-karboksilasyonunu bloke ederek karaciğerde koagülasyon faktörleri sentezinde önemli rol oynayan epoksit redüktaz enzimini inhibe ederek gösterir. Varfarin, ayrıca protein C ve protein S sentezini de inhibe eder (5). Bununla birlikte, VKA'lar ayrıca pıhtılaşma sistemiyle ilgili olmayan ancak posttranslasyonel modifikasyonla aktive olması için K vitaminine bağımlı karboksilasyona ihtiyaç duyan matriks gama-karboksiglutamat Gl $\alpha$ -proteinini (MGP) bloke eder. VKA, matriks-Gl $\alpha$  proteinlerinin (MGP) vitamin K güdümlü  $\gamma$ -karboksilasyonuna müdahale ettiğinden, hücrel kalsiyum alımının dengesi ve kemik ve kan damarlarındaki mineralizasyon süreci bozulur ve ardından vasküler kalsifikasyonu destekler. MGP, vasküler düz kas tarafından sentezlenen, K vitaminine bağımlı hepatik olmayan bir proteindir ve özellikle insan damarlarında güçlü bir kalsifikasyon inhibitörü olarak görev yapar (34). MGP polimorfizminin vasküler kalsifikasyonla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gösterilmiştir (35). MGP eksikliğinin, kemik morfojenik protein gibi çeşitli proteinlerle etkileşim halinde doku kalsifikasyonuna yol açan değişiklikleri indüklediği gösterilmiştir (36). Çalışmalar, varfarinin, MPG inhibisyonu gibi K vitaminine bağımlı protein inhibisyonu yoluyla uygunsuz kalsifikasyonu destekleyebileceğini öne sürmüştür (34). Bundan dolayı, VKA'ların kronik kullanımının doğal kapak kalsifikasyonu ile sonuçlanabileceğine dair bazı endişeler vardır (37). Çeşitli hayvan çalışmaları, K vitaminine bağımlı proteinlerin VKA tarafından inhibisyonunun hem arteriyel hem de yumuşak doku kalsifikasyonu ile sonuçlandığını göstermiştir (37). Birçok merkezli, retrospektif vaka kontrol çalışmasında, VKA tedavisi süresinin artmış aort kapak kalsifikasyonu skoru ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (37). Uzun süreli VKA tedavisinin aort kapağının kalsifikasyonunu hızlandırarak aort darlığına yol açması tartışmalıdır.

Koronar arter kalsifikasyonu (CAC) ile VKA kullanımı arasındaki etkileşim hakkında çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Bugüne kadar, VKA kullanımının doza ve zamana bağılı bir şekilde CAC'ye

yol açıp açmadığı hala net olarak gösterilememiştir (34). Koroner arterlerde varfarine bağlı kalsifikasyon varlığının önemi bilinmemektedir. Aterom kalsifikasyonunun plağı stabilize ettiği, mukavemetini ve direncini arttırdığı ve böylece akut plak rüptürünü önlediği iddia edilmiştir (38). Bir meta-analizde, anti-IIa yeni oral antikoagülanların, atriyal fibrilasyon tedavisinde standart varfarin tedavisine kıyasla daha yüksek miyokard enfarktüsü insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (39) ve bu, VKA'ların koroner plakları stabilize edebileceğini ve akut koroner sendromlar için daha iyi kardiyovasküler sonuçlara yol açabileceğini düşündürmektedir (34). Varfarin kullanan hastalarımızda bu amaçla da bir çalışma yürütmeyi planlıyoruz.

#### 4. SONUÇLAR

Mekanik kalp kapağı olanlarda kanama ve tromboz gibi ciddi komplikasyonların gelişmesini önlemek için INR değeri sürekli olarak hedef değerlerde sürdürülmelidir. Bunun için, alkol, gıda takviye ürünlerinden kaçınmak, beslenmede aşırı değişiklik yapmamak ve pandemi döneminde bile olsa INR kontrolünün aksatılmadan yapılarak uygun varfarin dozunun ayarlanması önemlidir. Ayrıca, D vitamini takviyesi yapılarak veya güneş ışığından yararlanarak D vitamini seviyesinin normal limitlerde seyretmesiyle varfarinin antikoagülan etkisi arttığından daha az varfarin dozuyla hedef INR değerleri sürdürülebilir. Sonuç olarak, her hastada INR ölçümlerinden hazırlanan grafiğin sorgulanarak yaşam tarzının düzenlenmesiyle daha stabil INR değerleri sürdürülebilecek ve kanama ile tromboz gibi ciddi komplikasyonların riski de azaltılabilecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Kapadia SR, Svensson LG. Bioprosthetic valves and atrial fibrillation: Direct anticoagulants or warfarin. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;165(1):71-75. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.05.051. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34275622.
2. 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.
3. Tan CSS, Lee SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Feb;87(2):352-374. doi: 10.1111/bcp.14404. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32478963.
4. Garrison SR, Green L, Kolber MR, Korownyk CS, Olivier NM, Heran BS, et al. The Effect of Warfarin Administration Time on Anticoagulation Stability (INRange): A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med.* 2020;18(1):42-49. doi: 10.1370/afm.2488. PMID: 31937532; PMCID: PMC7227461.
5. Catterall F, Ames PR, Isles C. Warfarin in patients with mechanical heart valves. *BMJ.* 2020;371:m3956. doi: 10.1136/bmj.m3956. PMID: 33060144.
6. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2021;143:0.
7. Zhang H, Dong Y, Ao X, Zhu D, Dong L. Optimal oral anticoagulant therapy in Chinese patients with mechanical heart valves. *Eur J Pharm Sci.* 2020;144:105202. doi: 10.1016/j.ejps.2019.105202. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31866562.



8. Aikins J, Koomson A, Ladele M, Al-Nusair L, Ahmed A, Ashry A, Harky A. Anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with prosthetic heart valves. *J Card Surg.* 2020;35(12):3521-3529. doi: 10.1111/jocs.15034. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32939828.
9. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation.* 1994;89(2):635-641.
10. Hering D, Piper C, Bergemann R, et al. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement. *Chest.* 2005;127(1):53-59.
11. Huda SA, Kahlow N, Jilani MH, Chaudhuri D. Management of Life-Threatening Bleeding in Patients With Mechanical Heart Valves. *Cureus.* 2021;13(6):e15619. doi: 10.7759/cureus.15619. PMID: 34277237; PMCID: PMC8276624.
12. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J.* 2005;26(22):2463-2471.
13. Erol G, Kubat E, Kadan M, Karabacak K, Sicim H, Doğanç 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.
14. Salman E, Erdoğan KE, Sağlam MF, Hıdıroğlu M. Mekanik kalp kapaklı hastalarda antikoagülan kullanımı ve warfarin direnci. *Ankara Med J* 2015;15(2):77-88.
15. Demirbağ R. Warfarin kullanan hastalarda genotip tayini istenmeli mi? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2020;38:283-284.
16. Minighin EC, Bragança KP, Anastácio LR. Warfarin drug interaction with vitamin K and other foodstuffs. *Rev Chil Nutr* 2020; 47(3): 470-477.
17. Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Morarai T, Yodting T, Piriyananusorn N. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2011;139(5):1130-1139. doi: 10.1378/chest.10-0777. PMID: 21540214.
18. 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.
19. Hejazi ME, Modarresi-Ghazani F, Hamishehkar H, Mesgari-Abbasi M, Dousti S, Entezari-Maleki T. The Effect of Treatment of Vitamin D Deficiency on the Level of P-Selectin and hs-CRP in Patients With Thromboembolism: A Pilot Randomized Clinical Trial. *J Clin Pharmacol.* 2017 Jan;57(1):40-47. doi: 10.1002/jcph.774.
20. Kuruvilla M, Gurk-Turner C. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* A review of warfarin dosing and monitoring. 2001;14:305–306.
21. 5-27. Goldhaber SZ. “Bridging” and mechanical heart valves. *Circulation.* 2006;113(4):470-472.
22. Dürreman N, Pellerin M, Bouchard D, et al. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(5):1388-1392.
23. Montalescot G, Polle V, Collet JP, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation.* 2000;101(10):1083-1086.
24. Meurin P, Tabet JY, Weber H, Renaud N, Driss AB. Low-molecular-weight heparin as a bridging anticoagulant early after mechanical heart valve replacement. *Circulation.* 2006;113(4):564-569.

25. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324(7329): 71- 86.
26. Akgüllü Ç, Eryılmaz U, Kurtoğlu T. Dabigatran sonrası biyoprotez mitral kapakta ciddi tromboz. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2013;41(6):529-533 doi: 10.5543/tkda.2013.44959.
27. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013; 369(13): 1206- 1214.
28. Noble S, Asgar A, Cartier R, Virmani R, Bonan R. Anatomic-pathological analysis after CoreValve Revalving system implantation. *EuroIntervention*. 2009;5(1):78–85.
29. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2015–24.
30. Li S, Zhang Y. Do Oral Factor Xa Inhibitors have a Role in Patients with Mechanical Heart Valves? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022 Nov;22(6):595-600. doi: 10.1007/s40256-022-00544-7. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35869411.
31. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252-89.
32. Tan CW, Wall M, Rosengart TK, Ghanta RK. Management of anticoagulation in patients with mechanical heart valves undergoing noncardiac surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;158:200-3.
33. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. 2013;128:1234–1243.
34. Ünlü S, Şahinarslan A, Kılıç HK, Gökalp G, Sezenöz B, Erbaş G, Yalçın RM, Araç M. Long-term vitamin-K antagonist use and coronary artery calcification. *Herz*. 2020;45(6):580-585. English. doi: 10.1007/s00059-018-4760-9. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30276478.
35. Sheng K, Zhang P, Lin W et al. Association of Matrix Gla protein gene (rs1800801, rs1800802, rs4236) polymorphism with vascular calcification and atherosclerotic disease: a meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1):8713.
36. Chatrou ML, Winckers K, Hackeng TM et al. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. *Blood Rev* 2012;26(4):155–166.
37. Sønderkov PS, Lindholt JS, Hallas J, Gerke O, Hasifc S, Lambrechtsen J, et al. Association of aortic valve calcification and vitamin K antagonist treatment. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:718-24.
38. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Wolski K et al. Coronary artery calcification and changes in atheroma burden in response to established medical therapies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(2):263–270.
39. Loffredo L, Perri L, Violi F. Myocardial infarction and atrial fibrillation: different impact of anti-IIa vs anti-Xa neworal anticoagulants: ametaanalysis of the interventional trials. *Int J Cardiol* 2015;178:8–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.124>.