



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**İLİOFEMORAL AKUT-SUBAKUT DERİN VEN
TROMBÜSLÜ HASTALARIMIZDA UYGULADIĞIMIZ
FARMAKOMEKANİK TROMBOLİZ TEDAVİSİNİN
ERKEN VE ORTA DÖNEM SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şerif YURT

UZMANLIK TEZİ

ERZİNCAN

2019

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

İLİOFEMORAL AKUT-SUBAKUT DERİN VEN
TROMBÜSLÜ HASTALARIMIZDA UYGULADIĞIMIZ
FARMAKOMEKANİK TROMBOLİZ TEDAVİSİNİN
ERKEN VE ORTA DÖNEM SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şerif YURT

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Oruç Alper ONK

ERZİNCAN

2019



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI
TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİSİ TEZ SAVUNMA SINAV TUTANAĞI

Sayı: / /

Tıpta Uzmanlık Öğrencisinin;

Adı Soyadı	<i>Seif Saif</i>
Anabilim Dalı/Uzmanlık alanı	<i>Kalp ve Damar Cerrahisi</i>
Tez Danışmanı	<i>Doç. Dr. Oruç Altın Akar</i>
Tez Başlığı	<i>İlafeşenül abt-ı se bakiyye dâim ven frambızlı beşelerimle uyguladığımız faraklı ulkâh frambızlı felsefemün ekâr ve sıfâ kâimün ıcağâlamün</i>

Toplantı Bilgileri;

Jüri : Tıp Fakültesi Dekanlığı' nın 16/01/2019 tarihli ve 03/05 sayılı toplantısında oluşturulan Tez Savunma Sınav Jürisi

Sınav Tarihi: *18/1/2019*

Sınavın Yeri: *Mırsahgan Eyyubî en Arıstun Hoxfenu*

Sınavın Saati: *10/00*

TEZ SUNUMU (1. Jüri Üyesi)

Sunum materyali tez kolay anlaşılacak şekilde hazırlanmış	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sunum tez içeriğini kapsayacak şekilde hazırlanmış	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Amaç ayrıntılı bir şekilde açıklandı	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Materyal ve metod anlaşılır şekilde tanımlandı	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Bulgular tez amacına ve yöneme uygun şekilde sunuldu	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sonuç ve tezi kapsayan bir özet sunuldu	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Konuyu anlatma ve teze hâkimiyeti yeterli idi	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Tez, yeterli sürede sunuldu	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sorular için yeterince zaman ayrıldı	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sorulara tatminkâr cevaplar verildi	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır

TEZ SUNUMU (2. Jüri Üyesi)

Sunum materyali tez kolay anlaşılacak şekilde hazırlanmış	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sunum tez içeriğini kapsayacak şekilde hazırlanmış	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Amaç ayrıntılı bir şekilde açıklandı	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Materyal ve metod anlaşılır şekilde tanımlandı	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Bulgular tez amacına ve yöneme uygun şekilde sunuldu	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sonuç ve tezi kapsayan bir özet sunuldu	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Konuyu anlatma ve teze hâkimiyeti yeterli idi	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Tez, yeterli sürede sunuldu	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sorular için yeterince zaman ayrıldı	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sorulara tatminkâr cevaplar verildi	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır

TEZ SUNUMU(3. Jüri Üyesi)

Sunum materyali tez kolay anlaşılacak şekilde hazırlanmış	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sunum tez içeriğini kapsayacak şekilde hazırlanmış	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Amaç ayrıntılı bir şekilde açıklandı	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Materyal ve metod anlaşılır şekilde tanımlandı	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Bulgular tez amacına ve yöneme uygun şekilde sunuldu	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sonuç ve tezi kapsayan bir özet sunuldu	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Konuyu anlatma ve teze hâkimiyeti yeterli idi	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Tez, yeterli sürede sunuldu	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sorular için yeterince zaman ayrıldı	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır
Sorulara tatminkâr cevaplar verildi	<input checked="" type="checkbox"/> Evet	<input type="checkbox"/> Hayır

Değerlendirme ve Sonuç;

Jüri üyelerinin kişisel raporları tartışıldı;

- () Savunuma sınavına alınmaya değer bulunmayan tezin **REDDEDİLMESİNE**
() Başarıyla savunulan tezin **DÜZELTİLMESİNE**, (Not halinde belirtilen konularda)
(X) Başarıyla savunulan tezin **KABUL EDİLMESİNE**,

(X) **OY BİRLİĞİ** () **OY ÇOKLUĞU**** ile karar verilmiştir.

Jüri Üyeleri

Ünvanı, Adı ve Soyadı	Anabilim Dalı/Kurumu	Red/Kabul	İmza
1. Prof. Dr. Bilkent Erkuş	/	0 ✓
2. Doç. Dr. Oruç Alpürçen	/	0 ✓
3. Dr. Öğr. Üyesi İzzet Ermiş	/	0 ✓

Ek:

1. Jüri üyelerinin kişisel raporları
2. Tez sunum materyali (CD)

* Bu form Tıpta Uzmanlık Yönetmeliği'ne göre düzenlenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
KISALTMALAR DİZİNİ	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Derin Ven Trombüsünün Tanımlanması ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.1. DVT ve Mortalite.....	2
2.1.2. DVT ve Venöz Kapakların Fonksiyonu	3
2.1.3. Derin Venöz Sistem Anatomisi	4
2.1.4. Calf Venlerinin Trombüsü	6
2.1.5. Popliteal Ven Trombüsü	6
2.1.6. Femoral Ven Trombüsü	6
2.1.7. İliofemoral Derin Ven Trombüsü	7
2.1.8. Pulmoner Emboli	8
2.1.9. Posttrombotik Sendrom	10
2.1.10. Derin Ven Trombüsünün Rekürrensi.....	11
2.2. Etyoloji, Patofizyoloji ve Risk Faktörleri	12
2.2.1. DVT Patofizyolojisi, Virchow Triadı	12
2.2.1.1. Staz.....	13
2.2.1.2. Hiperkoagülabilite	13
2.2.1.3. Damar Duvarı Hasarlanması.....	14

2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	16
2.2.2.1. Gebelik.....	16
2.2.2.2. Malignite.....	17
2.2.2.3. Obezite.....	17
2.2.2.4. Hospitalizasyon.....	17
2.2.2.5. Oral Kontraseptif İlaçlar ve Hormonoterapi.....	18
2.2.2.6. Trombofili.....	18
2.2.2.7. Venöz Tromboemboli Hikayesi.....	18
2.2.2.8. İmmobilizasyon.....	19
2.2.2.9. Variköz venler.....	19
2.2.2.10. Travma.....	19
2.2.2.11. İleri Yaş.....	20
2.2.2.12. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı.....	20
2.2.2.13. Santral Venöz Girişimler.....	20
2.2.2.14. Vena Cava Filtreleri.....	20
2.3. DVT Profilaksisi.....	21
2.3.1. Risk Sınıflandırılması.....	22
2.3.1.1. Gebelik ve Postpartum Dönem.....	24
2.3.2.2. Ortopedik Cerrahi.....	26
2.3.2.3. Yoğun Bakım Hastaları.....	30
2.3.2.4. Travma.....	32
2.3.2.5. Kardiyovasküler Cerrahi ve Toraks Cerrahi.....	33
2.3.2.6. Obezite ve Cerrahi.....	34
2.3.2.7. Nöroşirurji.....	35
2.4. DVT Teşhisi.....	36

2.4.1. Klinik Değerlendirme	37
2.4.2. D-dimer Testi	37
2.4.3. Venöz Doppler Ultrasound	38
2.4.4. BT Venografi	38
2.4.5. MR Venografi	38
2.4.6. Kontrast Venografi	39
2.5. Antikoagulan Ajanlar.....	39
2.5.1. Unfraksiyone Heparin.....	39
2.5.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin.....	41
2.5.3. Fondaparinux	42
2.5.4. Direkt Trombin İnhibitörleri.....	42
2.5.4.1. Lepirudin.....	43
2.5.4.2. Argatroban	43
2.5.4.3. Bivalurudin	43
2.5.5. Vitamin K Antagonistleri.....	43
2.6. Yeni Nesil Oral Antikoagulanlar	44
2.6.1. Klinik Çalışmalar.....	45
2.6.2. Antikoagulan Etkilerinin ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	46
2.6.2.1. Dabigatran.....	46
2.6.2.2. Apixaban.....	47
2.6.2.3. Rivaroxaban	47
2.7. DVT Tedavisi	48
2.7.1. Temel Antikoagülasyon.....	49
2.7.2. Antikoagülasyonun Süresi	51
2.7.2.1. Üç Ay ve/veya Altı Aylık Kullanım	51

2.7.2.2. Uzatılmış Tedavi ve Süresiz Kullanım	52
2.7.3. Rekürren DVT	52
2.7.4. DVT ve Malignite	53
2.7.5. Dereceli Kompresyon Çorapları	53
2.7.6. İntermitant Pnömotik Kompresyon	54
2.7.7. Heparinin Tetiklediği Trombositopeni	54
2.7.8. Girişimsel Tedavi Yöntemleri	55
2.7.8.1. Kateter Aracılı Tromboliz.....	56
2.7.8.2. Farmakomekanik Tromboliz.....	57
2.7.8.3. Ultrason Dalgaları ile Hızlandırılmış Tromboliz.....	58
2.7.9. Vena Kava Filtreleri.....	58
2.7.10. Endovenöz Balon Anjioplasti ve Stent İmplantasyonu	60
2.7.11. Venöz Trombektomi	61
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	64
3.1. Araştırmanın Tipi.....	64
3.2. Araştırmanın Yeri ve Grubu	64
3.3. Veri Toplama	64
3.4. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....	64
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi.....	65
3.6. Etik Kurul Onamı.....	65
4. BULGULAR.....	66
5. TARTIŞMA.....	75
KAYNAKLAR	87
EKLER	109
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	109



TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalıŐmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aŐamasında yardımlarını esirgemeyen, bana hekimliği yeniden öğreten, eğitimim hususunda benden daha fazla kaygılanan, eğitim sürecimin her zerresinde paha biçilemez ve ödenemez hakkı olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Oruç Alper ONK'a en derin saygı ve Őukranlarımı sunarım.

Hastanemizde Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinin kurulmasında ve devamında değerli emekleri olan değerli hocalarıma, doktora aŐamasında beraber çalıŐtıđım herkese, her halimizle bizlere saygı duyan ve kendilerini bize emanet eden değerli hastalarımıza ve sevgili aile fertlerime teşekkür ederim.

Dr. Şerif YURT

ÖZET

İliofemoral Akut-Subakut Derin Ven Trombüslü Hastalarımızda Uyguladığımız Farmakomekanik Tromboliz Tedavisinin Erken ve Orta Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi

DVT(Derin ven trombüsü)' nin önemi üzerinde detaylı değerlendirmeler yapılamamıştır, DVT sadece pulmoner emboli gibi ölümcül sonuçlara neden olmamakta, ölümcül sonuçlarla beraber potansiyel kronik posttrombotik sekel oluşturmaktadır. DVT sonrasında PTS(Posttrombotik sendrom) oluşum insidansı % 20-50 arasındadır, ve PTS en sık iliofemoral DVT ile ilişkilidir. Derin ven trombozu; koroner arter hastalığı ve inmeden sonra en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır. Birleşik Devletlerde her yıl 1000 kişiden 1' inde DVT oluşur.

DVT genel popülasyonda anlamlı mortalite ve morbitideye neden olur. Oral antikoagülasyon tedavisi trombüsün büyümesini engeller fakat trombolitik etki göstermez ve bundan dolayı posttrombotik sendrom oluşumunu önlemez.

Farmakomekanik tromboliz tedavisi DVT' nin medikal tedavisine ek olarak uygulanabilir, fakat mutlak endikasyonların tarifinde ortak bir karar oluşturulamamıştır. Güncel bulgular farmakomekanik tromboliz tedavisinin, yalnızca antikoagülan tedaviye nisbeten, trombüs yükünü azalttığını, DVT rekürrensini azalttığını ve sonuç olarak PTS oluşumunu azalttığını desteklemektedir.

Akut proksimal DVT' si olan genç hastalar, yaşam beklentisi uzun olan hastalar, morbitidesi düşük olan hastalar ve bacağıının canlılığının tehdit altında olduğu hastalar farmakomekanik tromboliz tedavisi için uygun endikasyonlar olarak değerlendirilmektedir.

Güncel bilgiler valf fonksiyonlarının, venöz bütünlüğün, farmakomekanik tromboliz yapılan hastalarda, sadece antikoagülan tedavi alan hastalara nisbeten, daha iyi olduğunu göstermektedir.

Akut/subakut iliofemoral DVT dolayısıyla Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesinde hospitalize edilen ve 2013-2017 tarihleri arasında farmakomekanik tromboliz tedavisi yapılan olgularımız değerlendirme için davet edildiler. Çalışmamız 40 hastayı içermektedir. Olgularımızın hepsine " Venöz yetmezliğin epidemiyolojik ve ekonomik çalışması: Yaşam kalitesi/ Belirtiler ölçeği " uygulandı. PTS oluşumu Villalte skalası ile değerlendirildi.

Farmakomekanik tedavi sonrasında sadece birkaç olguda PTS gelişmesine rağmen, PTS oluşan olgularda kötü yaşam kalitesi mevcuttu. Biz farmakomekanik tromboliz işlemi ile erken trombüs uzaklaştırmanın PTS oluşumunu önlemede faydalı olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Farmakomekanik tromboliz, İliofemoral Akut-Subakut Derin Ven Trombüsü, Posttrombotik Sendrom, Yaşam Kalitesi

ABSTRACT

İliofemoral Akut-Subakut Derin Ven Trombüslü Hastalarımızda Uyguladığımız Farmakomekanik Tromboliz Tedavisinin Erken ve Orta Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi

The importance of deep vein thrombosis (DVT) cannot be overemphasized, not only because DVT can have lethal consequences such as pulmonary embolism, but also because of the potential for chronic postthrombotic sequelae. The incidence of postthrombotic syndrome (PTS) ranged from % 20 to % 50, and is most frequently associated with iliofemoral venous thrombosis. DVT is the most common cardiovascular pathology, after coronary artery disease and stroke. In the United Kingdom, 1 in 1000 people develop DVT each year.

DVT cause significant morbidity and mortality in the general population. Oral anticoagulation therapy may reduce thrombus propagation but does not cause clot lysis and therefore does not prevent postthrombotic syndrome (PTS).

Pharmacomechanic thrombolizis can be used to treat DVT' s as an adjunct to medical therapy, but there is no consensus defining exact indications. Current evidences suggests that pharmacomechanic thrombolizis can reduce clot burden and DVT recurrence and consequently prevents the formation of PTS compared with systemic anticoagulation.

Appropriate indications include younger individuals with acute proximal thromboses, a long life exexpectancy, and relatively few comorbidities. Limb-threatening thromboses may also be treated wih pharmacomechanic thrombolizis.

Recently reports suggest that venous patency and valvular function are better maintained after pharmacomechanic thrombolizis, compared with anticoagulation alone.

Patients admitted with an acute/subacute iliofemoral venous thrombosis and treated with pharmacomechanic thrombolizis at Erzincan Binali Yıldırım University Medicine Faculty Hospital from 2013-2017 were invited to participite. The study included 40 patients. Each patient completed the disease- spesific Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study (VEINESS) – Quality of Life (QOL) / Symptoms (Sym), questionnaires to assess QOL. PTS was assessed using the Villalte scale.

PTS was associated with worse QOL, although only a few patients developed PTS after pharmachomechanic thrombolizis. We propose that early and thorough removal of thrombus, using PMT, is beneficial to prevent PTS.

Key Words: Farmachomechanic thrombolizis, İliofemoral acut-subacut deep venous thrombosis, Postthrombotic syndrome, Quality of life.

KISALTMALAR DİZİNİ

ACCP	: American Collage of Chest Physicans
AT-3	: Antitrombin 3
CDT	: Kateter İlişkili Tromboliz
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DVT	: Derin Ven Trombüsü
EKÇ	: Elastik Kompresyon Çorabı
FMCAT	: Farmakomekanik Kateter Aracılı Tromboliz
FMTT	: Farmakomekanik Trombolitik Tedavi
HIT	: Heparin İlişkili Trombositopeni
HITT	: Heparin İlişkili Trombositopeni Üzerine Trombüs Oluşumu
MI	: Miyokard İnfarktüsü
OKİ	: Oral Kontraseptif İlaçlar
PE	: Pulmoner Emboli
PTS	: Posttrombotik Sendrom
SH	: Standart Heparin
SVK	: Santral Venöz Kateter
TDP	: Total Diz Protezi, Taze Donmuş Plazma
TKP	: Total Kalça Protezi
ÜEDVT	: Üst Ekstremitte Derin Ven Trombüsü
VKA	: Vitamin K Antagonistleri
VKF	: Vena Kava Filtresi
VTE	: Venöz Tromboemboli
YOAK	: Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Alt ekstremitte Venlerinin Anatomisi, A: Superfisiyal Ven Anterior, Perforan Venler, B: Superfisial Ven Posterior, C: Derin Venler Anterior.....	4
Şekil 2.2. İliofemoral DVT tedavi algoritması	8
Şekil 2.3. Virchow triadı.....	12
Şekil 2.4. Heparin-AT-3 kompleksinin pıhtılaşma faktörlerine etkisi	41
Şekil 2.5. Fondaparinux etki mekanizması.....	42
Şekil 2.6. YOAK' lar için çalışılan antidotlar	47

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Venöz anatomide yeni isimlendirme	5
Tablo 2.2. Sadece antikoagulan tedavi verilen ilofemoral DVT'ler	7
Tablo 2.3. PE klinik olasılık skorlama	9
Tablo 2.4. PE belirti ve bulgular	9
Tablo 2.5. PTS risk faktörleri.....	10
Tablo 2.6: Venöz tromboembolizm sonuçları.....	11
Tablo 2.7. Operatif travmanın neden olduğu endotelial hasarın oluşum mekanizması (44).....	15
Tablo 2.8. DVT risk faktörleri (47).....	16
Tablo 2.9. Cerrahi sonrası profilaksi verilmeyen hastalarda VTE riski.....	21
Tablo 2.10. VTE Risk Değerlendirilmesi Form 1	23
Tablo 2.11. VTE risk değerlendirme formu 2.....	24
Tablo 2.12. Gebelikte DVT Risk Değerlendirilmesi ve Profilaksi	25
Tablo 2.13. Ortopedi ve travmatoloji hastalarının tromboprofilaksisinde öneriler	29
Tablo 2.14. Medikal hastalarda venöz tromboembolizm riski değerlendirilmesi.....	31
Tablo 2.15. Medikal hastaların tromboprofilaksisinde ulusal kılavuz önerileri	31
Tablo 2.16. Travma hastasında tromboprofilaksi yaklaşımı	32
Tablo 2.17. DVT tanı algoritması	36
Tablo 2.18. Wells skorlama sistemi	37
Tablo 2.19. Akut DVT' de venöz doppler tanı kriterleri	38
Tablo 2.20. LMWH ve SH Mukayesesi.....	42
Tablo 2.21. Vitamin K antagonistlerinin zayıf yönleri	45
Tablo 2.22. Yeni nesil oral antikoagulanların avantajları	45

Tablo 2.23. Yeni Nesil Oral Antikoagülanların Farmakolojik Özellikleri	45
Tablo 2.24. ACCP 2016 VTE için antitrombotik tedavi özeti: Öneriler ve güncellemeler	50
Tablo 2.25. DVT Rekürrens Risk Faktörleri.....	51
Tablo 2.26. DVT rekürrens risk faktörleri ve tedavi süreleri.....	52
Tablo 2.27. VKF ^e si Uygulanması Önerilen Hasta Grupları	60
Tablo 4.1. VTE olgularının demografik özellikleri	66
Tablo 4.2. Hasta şikâyetleri.....	67
Tablo 4.3. Şikâyetlerin oluştuğu vakitler	67
Tablo 4.4. Şikâyetlerin bir yıl öncesiyle mukayesesi.....	68
Tablo 4.5. Günlük aktivitelerde kısıtlanma.....	68
Tablo 4.6. Günlük aktivitelerde yaşanan sorunlar	69
Tablo 4.7. Sosyal aktivitelerde kısıtlanma	69
Tablo 4.8. Son bir ayda ne düzeyde bacak ağrısı görüldüğü	69
Tablo 4.9. Hastalık ilişkili psiko-mental durum.....	70
Tablo 4.10. Villalte skalası semptomlar.....	71
Tablo 4.11. Villalte skalası bulgular	71
Tablo 4.12. Parametrelerin yaş aralığına göre analizi.....	72
Tablo 4.13. Parametrelerin Erken dönem-Orta dönem Oluşuna göre Analizi	73
Tablo 4.14. Parametrelerin Cinsiyete Göre Analizi	74

1. GİRİŞ

Venöz tromboembolizm, venöz sistemde gerçekleşen tüm patolojik trombüslerin genel adıdır. Çoğunlukla alt ekstremitte derin venlerinde, nadiren üst ekstremitte venlerinde görülür. VTE' in en önemli komplikasyonu pulmoner embolidir. Koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıktan sonra en sık görülen kardiyovasküler hastalıktır.

VTE oluşumun neden olan temel mekanizmalar Virchow tarafından tanımlanmıştır. Staz, endotel hasarı ve hiperkoagülabilité üç temel faktördür. Bu faktörlerin sadece bir tanesinin bulunması bile yeterli bir risk faktörüdür.

VTE' in mortalitesi ve morbitidesi yüksek olduğu için tanı alır almaz tedavi edilmelidir. Yetersiz tedavi durumlarında mortal seyreden pulmoner emboli gibi akut komplikasyonlara neden olduğu gibi posttromboflebitik sendrom ve pulmoner hipertansiyon uzun dönem komplikasyonlara neden olabilir. Tedavide hedef bu komplikasyonların gelişimini ve nüks oluşumunu engellemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derin Ven Trombüsünün Tanımlanması ve Epidemiyoloji

Derin ven trombüsü(DVT), çoğunlukla alt ekstremitelerde derin venlerinde gelişen trombüslerle onun dallarında oluşturduğu tıkanıklık ve kan akımındaki kesintileri ifade etmektedir (1). Toplumda yaygın olması, morbitide ve mortalitesinin yüksek olması, sık tekrarması dolayısıyla önemli bir sağlık problemidir. Venöz tromboembolinin ortalama yıllık görülme sıklığı 100.000 kişi/ yıl' da 104-183 civarındadır (2). DVT tedavisinde hedef pulmoner emboliyi ve pulmoner emboliye bağlı ölümleri engellemek, DVT rekürrensini azaltmak ve posttrombotik sendrom oluşumunu asgari seviyeye düşürmektir. Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 1 milyondan fazla DVT vakası görülmektedir ve bu hastaların yaklaşık olarak 50.000-200.000' i pulmoner emboliden kaybedilmektedirler (3).

DVT baskın olarak yaşlıların hastalığıdır. DVT, kalp krizi ve inmeden sonra en sık görülen üçüncü kardiyovasküler hastalıktır (4). Proksimal DVT' lerde rekürrens riski, pulmoner emboli riski ve posttrombotik sendrom riski, distal DVT' lere nisbeten daha fazladır. Klinik seyirde trombüsün yeri, uzanımı ve trombüs oluşumundaki etkili faktör önemli rol almaktadır.

Hastane ölümlerinin en sık nedenlerinden biri pulmoner embolidir. Pulmoner emboli olgularının % 90' ında kaynak alt ekstremitelerde venleridir. Hastanede yatan 100 hastadan biri PE nedeniyle ölür. Rutin otopsi çalışmalarında hastanede ölümlerin % 10-25' inde PE saptanmaktadır. Bunların çoğunda emboli, ölüm sebebi olabilecek kadar büyük (masif emboli) bulunmaktadır (5).

2.1.1. DVT ve Mortalite

DVT mortalitesi yaşla beraber artmaktadır. Hospitalize DVT hastalarında hastalığın fatalitesi % 5' tir. Erken yaşta olan DVT' ye bağlı ölümler daha çok malignite

alt yapısında oluşan DVT' lerde görülür. Malignite eşliğinde görülen DVT' li hastaların bir aylık mortaliteleri % 25 kadar yüksektir, bir yıllık mortaliteleri yaklaşık olarak % 63' ü bulmaktadır (6). Malignitenin eşlik etmediği hastalarda bir yıllık mortalite % 12' dir. İdiopatik DVT' si olan hastalarda kontrol gruplarına nisbeten daha fazla risk faktörü bulunmuştur (7). DVT hastalarının mortalitesinin önemli bir kısmı koroner arter hastalığından ve serebrovasküler hastalıktan kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda idiyopatik DVT' si olan hastaların % 25' i önemli kardiovasküler hadise yaşamaktadırlar (8). Semptomatik PE' si olan hastalarda erken ölüm riski sadece DVT olanlara nisbeten 18 kat daha fazladır (9).

2.1.2. DVT ve Venöz Kapakların Fonksiyonu

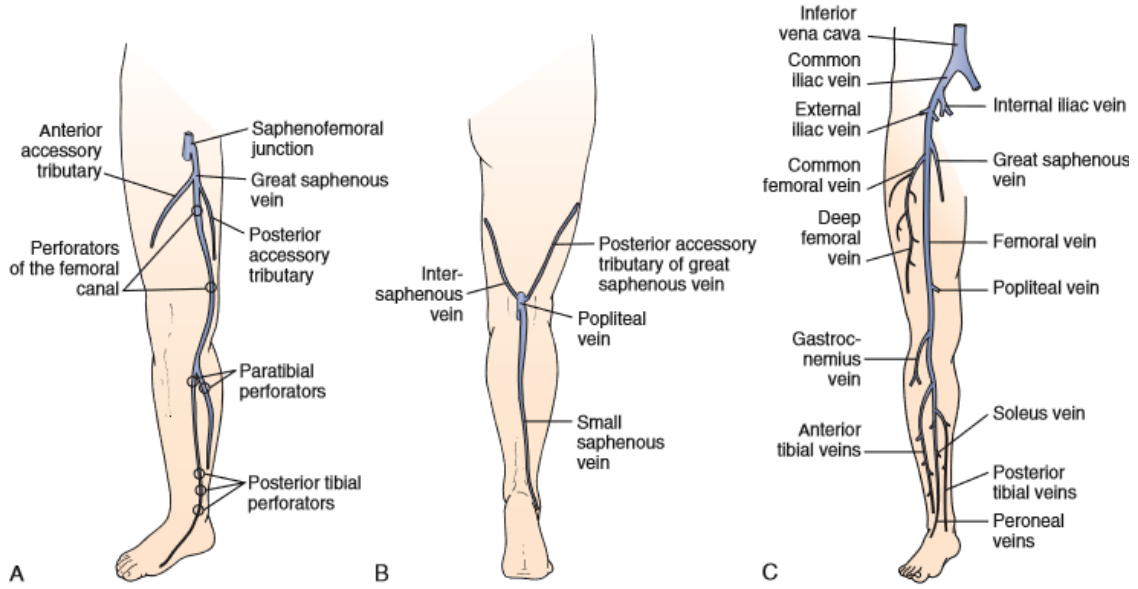
Venöz kapaklar kan akımının retrograd (proksimalden distale) hareketini önlerler. Venöz kapaklar vücutta ki tüm venlerde bulunurlar, fakat alt ekstremitte venlerinde nisbi olarak daha yüksek yoğunlukta dırlar. Hem derin venlerde hem de yüzeysel venlerde venöz kapaklar vardır. Çalışmalar göstermiştir ki her ebattan venlerde hatta venüllerde bile venöz kapaklar mevcuttur (10). Kapakların sayı ve yoğunluğu distalden proksimale doğru azalır. Kapakların büyük çoğunluğu biküspit yapıdadır.

İliofemoral venöz sistemde kapak sayısı azdır. Miles ve arkadaşları (11) 70 otopsi spesmeni üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmada inferior vena cavada kapak olmadığını, sağ iliofemoral venöz sistemde ortalama 1.2 kapak olduğunu ve sol iliofemoral venöz sistemde ortalama 0.97 kapak olduğunu görmüşlerdir. Common iliac venlerde neredeyse hiç kapak olmaması, etkili bir tromboliz sonrasında posttrombotik sendrom riskinin azalmasının, olası nedenidir.

Derin venlerde trombus genellikle venöz kapak bölgesinden köken almaktadır. Fakat venöz kapakların kapakçıklarından ziyade kapak cidarındaki damar duvarında trombus birikmektedir. Venöz kapakçıkların yapısı damar duvarından farklı olarak

antitrombotik özellik gösterir. Kapakçıklarda endotelial protein C reseptör aktivitesi ve trombomodulin, damar duvarına nispeten, anlamlı olarak daha yoğundur. Ayrıca von Willebrand faktör damar duvarında daha yoğun olarak bulunmaktadır. Kapakçıkların bu özelliği sayesinde; derin ven trombusünde erken rezolasyon sağlanabilirse venöz kapakların kompetansını muhafaza edebileceği düşünülmektedir.

2.1.3. Derin Venöz Sistem Anatomisi



Şekil 2.1. Alt ekstremitte Venlerinin Anatomisi, A: Superfisiyal Ven Anterior, Perforan Venler, B: Superfisiyal Ven Posterior, C: Derin Venler Anterior (12)

Venöz sistem anatomisinin bilinmesi tedavi planlanmasında elzemdir. Bu sistem arteriel anatomiden daha fazla varyasyon göstermektedir. Alt ekstremitte venöz sistem anatomisindeki karışıklıklardan dolayı 2001 yılında Uluslararası Fleboloji Derneği ve Uluslararası Anatomi Toplulukları Federasyonu tarafından alt ekstremitte venöz sistem yapılarına yönelik yeni bir isimlendirme yapılmıştır. Bu isimlendirme Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Alt ekstremitte venöz sistem üç komponentten oluşmaktadır; superfisiyal venler, perforatör venler ve derin venler.

Superficial venler: Superficial venler muskular fasya içerisinde seyreder. Safen venine bu kompartmanda safenöz sinir ve küçük arterioller eşlik eder.

Derin venler: Derin venler fasial kas kompartmanlarında lokalizedir. Ve derin venleri aynı isimlendirme ile anılan arterler takip eder.

Perforatör venler: Perforan venler yüzeysel venler ve derin venler arasında muskular fasyayı geçerek bağlantı kurar. Bu venlerde akım yönü yüzeysel venden derin vene doğrudur.

Tablo 2.1. Venöz anatomide yeni isimlendirme (13).

Eski İsimlendirme	Yeni İsimlendirme
YÜZEYEL VENLER	
Büyük safen veni	Büyük safen veni
Küçük safen veni	Küçük safen veni
Safenofemoral birleşke	Süperfasial ingiunal ven
Giacomini veni	İntersafenöz ven
Posterior ark/ Leonardo veni	Posterior aksesuar büyük safen veni
DERİN VENLER	
Süperfasial femoral ven	Femoral ven
PERFORATÖR VENLER	
Cokkett perforatörleri	Posterior tibial perforatör
Body perforatörleri	Paratibial perforatör
Sherman perforatör	Paratibial perforatör
24 cm perforatör	Paratibial perforatör
Hunter ve Dodd perforatör	Femoral kanal perforatör
May veya Kuster perforatör	Bilek perforatör

2.1.4. Calf Venlerinin Trombüsü

Calf venlerinde sınırlı olan trombüsün tedavisi tartışmalıdır. İzole calf venleri trombüsü, eğer proksimale uzanım göstermiyorsa, genellikle majör sekel ve ciddi pulmoner emboliye neden olmamaktadırlar. Fakat calf venlerindeki trombus embolize olabilmekte ve proksimal venlere uzanım gösterebilmektedir. Dolayısıyla pulmoner emboli ve posttrombotik sendrom riski artmaktadır.

Yüksek kanama riski olan hastalarda calf ven trombüsleri haftalık doppler kontrolü yapılarak tedavisiz takip edilebilir. Kanama riski azalan hastalarda rutin tedaviye geçilir.

Güncel kılavuzlar izole calf trombüsü olan hastalarda üç aylık antikoagülasyon önermektedirler (14).

2.1.5. Popliteal Ven Trombüsü

Popliteal ven trombüsünde eğer trifikasyo venleri tamamiyle oklude ise hastalarda çok şiddetli akut semptomlar oluşur ve önemli düzeyde posttrombotik morbitide söz konusudur. Bu hastalarda şiddetli venöz hipertansiyon oluşur. Bahsi geçen bu hastalarda venöz işlevi sağlayabilmek ve posttrombotik morbitideyi azaltabilmek için tromboliz planlanabilir.

2.1.6. Femoral Ven Trombüsü

İzole femoral venlerde trombüs genellikle orta ve üst bölgede toplanmıştır. Profunda femoralis veni popliteal ven ile common femoral arasında iyi bir kollateral ağ sağlar. İzole femoral ven trombüsü popliteal ven trombüsü ve common femoral ven trombüsü kadar şiddetli klinik tablolar oluşturmaz. Tek başına antikoagülan tedavi yeterlidir. İzole femoral vendeki rezidüel trombüste ciddi posttrombotik morbitite oluşturmaz. Tekrarlayan ve önlenemeyen, femoral ven kaynaklı, pulmoner emboli vakalarında femoral venin ligasyonu başarı ile uygulanabilmektedir.

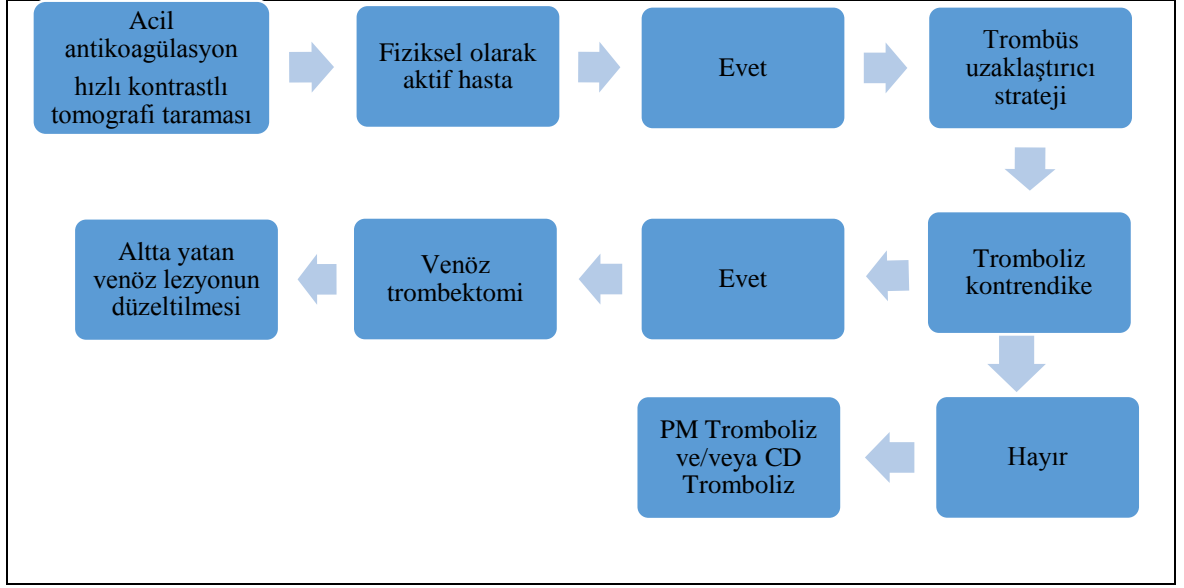
2.1.7. İliofemoral Derin Ven Trombüsü

İliofemoral DVT venöz trombusün en şiddetli formudur. Common femoral ven ve iliak ven venöz akımın tek çıkış yoludur. Bu venöz drenajın tıkanması şiddetli venöz hipertansiyona ve şiddetli posttrombotik sendroma neden olmaktadır. Çalışmalar göstermişlerdir ki; tek başına antikoagülan tedavi yapılan iliofemoral DVT hastalarında ileri derecede posttrombotik sendrom oluşmaktadır (15). Beş yıl içinde hastaların % 15' inde venöz ülser oluşmaktadır. Ve hastaların % 50' sinden fazlasında venöz kladikasyo görülür. Güncel prospektif çalışmalar iliofemoral DVT' in posttrombotik sendrom için tek başına bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (16).

DVT rekürrensi iliofemoral venöz trombuslerde distal DVT lere nispeten anlamlı olarak daha fazladır. Randomize çalışmalarda görülmüştür ki trombus giderme stratejileri ile tedavi edilen hastaların sonuçları tek başına antikoagülan tedavi verilen hastalardan daha iyidir (17). Bu çalışmalar sonrasında ACCP (American Collage of Chest Physicans) tarafından iliofemoral DVT' lerde kateter bazlı tedaviler ve venöz trombektomiler öneri olarak literatüre eklenmişlerdir (18)

Tablo 2.2. Sadece antikoagülan tedavi verilen ilofemoral DVT' ler (19)

-
- %95' inde venöz yetmezlik oluşur
 - %15' inde venöz ülser oluşur
 - %40' ında venöz kladikasyo oluşur
 - Çoğu hastada belirgin hemodinamik bozulma gerçekleşir
 - Çoğu hastada belirgin olarak yaşam kalitesi düşer
-



Şekil 2.2. İliofemoral DVT tedavi algoritması (20)

2.1.8. Pulmoner Emboli

Pulmoner emboli DVT' nin en yıkıcı seyreden mortaliteye neden olabilen komplikasyonudur. DVT ile beraber PE genellikle asemptomatiktir. Semptomatik DVT ile başvuran hastaların yaklaşık % 50-80' inde asemptomatik pulmoner emboli olduğu kanıtlanmıştır. Semptomatik PE ile başvuran hastaların % 80' inde asemptomatik DVT tesbit edilmiştir (21). PE' lerin yaklaşık % 90' ı alt ekstremitte venlerinden kaynaklanmaktadır. Ve DVT' nin yetersiz tedavisi % 20-50 oranında rekürrense neden olmaktadır (22).

PE' nin semptomatik olması pulmoner dolaşımın oklüzyon derecesinden ziyade hastanın kardiyopulmoner rezervi ile ilişkilidir.

Semptomatik PE' i olan hastaların ölüm riski tek başına DVT' si olanlardan on sekiz kat daha fazladır. PE hastalarının % 25' inin klinik başvurusu ani ölüm şeklindedir (23).

PE klinik tabloları; non-masif, submasif ve masif olarak üçe ayrılır. Non-masif pulmoner embolide sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir. Submasif PE de sistemik kan basıncı normaldir, fakat sağ ventrikül fonksiyonları

bozulmuştur. Masif pulmoner embolizmde ise hipotansiyon, şok (SKB \leq 90 mmHg) ve kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetersizliği bulunur (24).

Ani başlayan dispne, çarpıntı, senkop ve yan ağrısı şikâyeti ile başvuran hastada PE düşünülmelidir. Postmortem çalışmalarda PE nedeniyle kaybedilen hastaların çoğunda exitus öncesi PE açısından irdeleme yapılmadığı görülmüştür. Klinik başvuruları net olmadığı için PE teşhisinde kullanılmak üzere bazı klinik olasılık skorlamalara gidilmiştir.

Tablo 2.3. PE klinik olasılık skora (25)

Bulgu	Puan
DVT Semptom ve bulguları varlığı	3
Alternatif tanı olasılığı düşük	3
Taşikardi	1.5
Son 4 hafta içerisinde hareket kısıtlılığı ve cerrahi öyküsü	1.5
Daha önce DVT veya PE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Kanser varlığı	1
Risk değerlendirmesi	
Total skor < 2 puan	Düşük klinik olasılık
Total skor 2-6 puan	Orta klinik olasılık
Total skor > 6 puan	Yüksek klinik olasılık
Total skor < 4 puan	PE klinik olasılığı zayıf
Total skor > 4 puan	PE klinik olasılığı kuvvetli

Tablo 2.4. PE belirti ve bulgular (26)

BELİRTİLER	BULGULAR
Dispne	Takipne
Batıcı göğüs ağrısı	Taşikardi
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	DVT bulguları
Retrosternal göğüs ağrısı	Ateş yüksekliği
Senkop / presenkop	Gallop ritmi

2.1.9. Posttrombotik Sendrom

PE kadar dramatik olmamasına rağmen PTS akut DVT nin en önemli uzun dönem komplikasyonudur. İleri derecede sosyoekonomik morbitideye neden olur. PTS tanısına DVT geçiren hastaların ifade ettiği semptomlar ve objektif klinik bulgular (bacakta şişlik, güçsüzlük, cilt değişiklikleri) değerlendirilerek ve klinik skorlamalar yapılarak ulaşılır.

DVT geçiren hastaların yaklaşık % 29- 69' ında PTS gelişir. Tek başına antikoagülan tedavi PTS oluşum riskini azaltmada yetersizdir.

PTS patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. İki önemli patolojik faktör; venöz drenajda obstrüksiyon ve valvuler yetmezlik (venöz reflü), patogeneizde suçlanmaktadır. Her iki durumda venöz hipertansiyona neden olmaktadır.

PTS varlığını ve şiddetini klinik skorlama sistemleri ile değerlendirebiliriz. Bunun için tanımlanan skalalar şunlardır; CEAP SINIFLAMASI, WİDMER, Venöz Klinik Şiddet Skorlaması (VCSS), Villalte Skalası, Ginsberg tanımlaması ve Brandjes skorlama sistemi. Bu klinik skorlamalar arasında karşılıklı yapılan çalışmalarda PTS teşhis ve derecelendirilmesinde en uygun skalanın Villalte skalası olduğu düşünülmektedir. Ve ayrıca yaşam kalite ölçekleri ile Villate skalasının beraber değerlendirilmesi PTS teşhisinde daha doğru sonuçlar sağlamaktadır (27).

Tablo 2.5. PTS risk faktörleri

PTS DEĞİŞTİRİLMEYEN FAKTÖRLER	PTS DEĞİŞTİRİLEBİLEN FAKTÖRLER
Proksimal DVT	Antikoagülan tedavi
İpsilateral DVT rekürrensi	Obezite
DVT öncesi kronik venöz yetmezlik	İnflamasyon
İleri yaş	
Rezidüel venöz obstrüksiyon	
Cinsiyet	
Semptomatik-aseptomatik	
Trombofili	

Proksimal DVT' lerde PTS görülme olasılığı distal DVT' lere nisbeten daha yüksektir. " OPEN VEİN" teorisine göre trombüs giderici endovasküler tedaviler PTS olasılığını ve/veya şiddetini azaltmaktadırlar. Bu konu ile ilgili geniş çaplı araştırmalar yapılmaktadır. CaVenT (Catheter directed venous thyrombolysis in acut iliofemoral vein trombosis), TARPEDO (Trombus obliteration by rapid percutenous endovenous intervention in deep venous occlusion), ATTRACT (Acute venous thrombosis removal with adjunctive catheter directed trombolysis) bu çalışmalardan bazılarıdır.

CaVenT çalışmasında standart antikoagülan tedavi alanlarla, standart antikoagülan tedavi ile beraber kateter eşliğinde tromboliz yapılan hastalar mukayese edilmiştir. Ve CDT + antikoagülan tedavi yapılan grupta iki yıllık değerlendirmede PTS oluşumunun % 26 daha az olduğu görülmüş. TARPEDO çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (29).

2.1.10. Derin Ven Trombusünün Rekürrensi

Venöz tromboembolizm kronik bir hastalıktır ve tekrarlayabildiği unutulmamalıdır. Akut ataktan sonra tekrarlama riski 6-12. aylar arasında en yüksektir. Kümülatif tekrarlama oranı 5. yılda yaklaşık % 25, 10. yılda yaklaşık % 30'dur. Tekrarlayan DVT, posttrombotik sendrom ile yüksek derecede ilişkilidir. Tekrarlayan PE' nin yaklaşık % 4-9 oranında ölümcül olduğu da bildirilmiştir (30)

Tablo 2.6: Venöz tromboembolizm sonuçları (31)

DVT		
Pulmoner Emboli	Posttrombotik Sendrom	Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

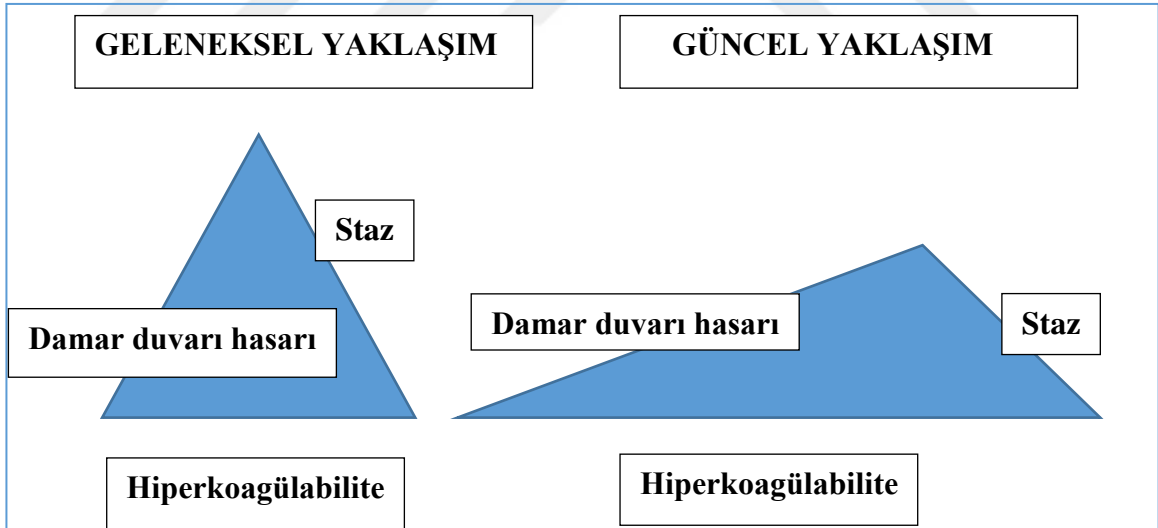
2.2. Etyoloji, Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

PE ve DVT aynı patofizyolojik sürecin elemanları olarak VTE (venöz tromboembolizm) şeklinde isimlendirilmektedir. Gelişen teşhis yöntemleri, yaşlı nüfusun artması ve sedantif yaşam VTE prevalansının artmasının en önemli nedenleridir.

Amerika Birleşik Devletlerinde yılda ortalama 1 milyon DVT teşhisi konulduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların yaklaşık 300.000 kadarı tromboembolik komplikasyonlardan dolayı kaybedilmektedirler. VTE mortalitesi miyokard enfarktüsünden ve akut serebrovasküler olaydan daha fazladır (32).

Artan yaşlı nüfus, cerrahi tekniklerin gelişmesi ile daha riskli hasta gruplarının ameliyat edilmesi ve gelişen diagnostik yöntemlerle VTE' ye karşı uyanıklığın artmış olması DVT insidansını artırmaktadır.

2.2.1. DVT Patofizyolojisi, Virchow Triadı



Şekil 2.3. Virchow triadı (33)

1856' da Rudolf Ludving Virchow venöz trombüs etyolojisini tanımlayan tiradını yayınlamıştır. VTE' de varolan değişiklikleri hücre elemanlarındaki değişiklik (hiperkoagulabite), azalan kan akışkanlığı (stazis) ve ven duvar hasarı şeklinde

tanımlamıştır. Bu konsept bugünde geçerliliğini korumaktadır. Ve ek görüntüleme yöntemleri ile desteklenmiştir.

1970' lerde, Gwendylen Stewart trombüs ve inflamasyon arasında sıkı bir ilişki olduğunu savunmuştur. Bu ilişkinin trombojenik oluşumda önemli katkısı olduğu görülmüştür (34). Virchow triadındaki üç durumda tek başlarına trombüs oluşumu için anlamlı risk faktörüdürler.

2.2.1.1. Staz

Araştırmacılar staz durumunun VTE açısından tetkleyici değilde izin verici faktör olduğuna inanmaktadırlar. Gibbs otopsi çalışmalarında VTE' in temel orjininin soleal sinüsler olduğunu gözlemlemiştir (35). Soleal sinüslerin en fazla staz oluşan bölge olduğu düşünülmektedir. Mevcut staz durumu trombüse neden olmaktadır.

2.2.1.2. Hiperkoagülabilite

Hiperkoagülabiliteden ziyade prokoagülan faktör terimi daha uygun görünmektedir. Plasmada prokoagülan aktivite artışına neden olan bir trombojenik risk faktörü mevcudiyetinde, platelet sayısında ve kümeleşmesinde artış olur. Koagülasyon kaskatında değişiklikler ve endojen fibrinolitik aktivitede değişiklikler olur (36). Ek olarak antitrombin-3 eksikliği, protein C ve protein S eksikliği, lupus antijeni olması ve bunlar gibi prokuagülan faktörler cerrahi prosedürle tetiklenirler.

Hiperkoagülabilite ve staz durumu postop DVT oluşumu için en önemli risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Hücresel ve moleküler biyolojideki gelişmeler prokoagülan durum, staz ve trombüs ilişkisini daha iyi anlamamıza olanak sağlamaktadır. Özellikle vasküler inflamasyon ve trombüs ilişkisi irdelenmiştir. Stewart inflamasyon ve trombüs ilişkisini irdlemiştir. Bu çalışmasında ven duvar hasrı olan bölge elektron mikroskopi ile taranmıştır ve burada lökosit ve plateletlerin aktif olduğu

görülmüştür. Araştırmada gösterilmiştir ki inflamatuvar mediatörler prokoagülan aktiviteyi artırmakta ve antikoagülan aktiviteyi baskılamaktadırlar (37).

Moleküler ve hücrel oluşumu anlayabilmek için plateletlerin, dolaşımdaki mikropartiküllerin ve beyaz kan hücrelerinin selectin biyolojisi ile ilişkisini tanımlamak gerekmektedir. Beyaz kan hücrelerinin endotele yapışması lökositlerdeki selectin reseptörleri ile mümkün olmaktadır (38).

Selectin beyaz kan hücrelerinin yüzeyinde, plateletlerde ve endotel hücrelerinde bulunmaktadır. Selectinler platelet ve lökosit hareketinde ve hasarlı bölgeye kümeleşmede ve sistemik inflamatuvar yanıt gelişiminde önemlidirler. Özellikle bu fonksiyonlardan P-Selectin sorumludur (39).

Prokoagülan durumda plateletlerden ve lökositlerden salgılanan mikropartiküllerde koagülasyonu artırır. Hayvan modellerinde ven duvar hasarlanmasında mikropartiküllerin kritik rol oynadıkları görülmüştür (40). Ek olarak mikropartiküller sadece prokoagülan aktivite değil aynı zamanda platelet aktivatör inhibitörü-1 (PAI- 1) salgılayarak endojen fibrinolizis sistemini inhibe ederler (41).

2.2.1.3. Damar Duvarı Hasarlanması

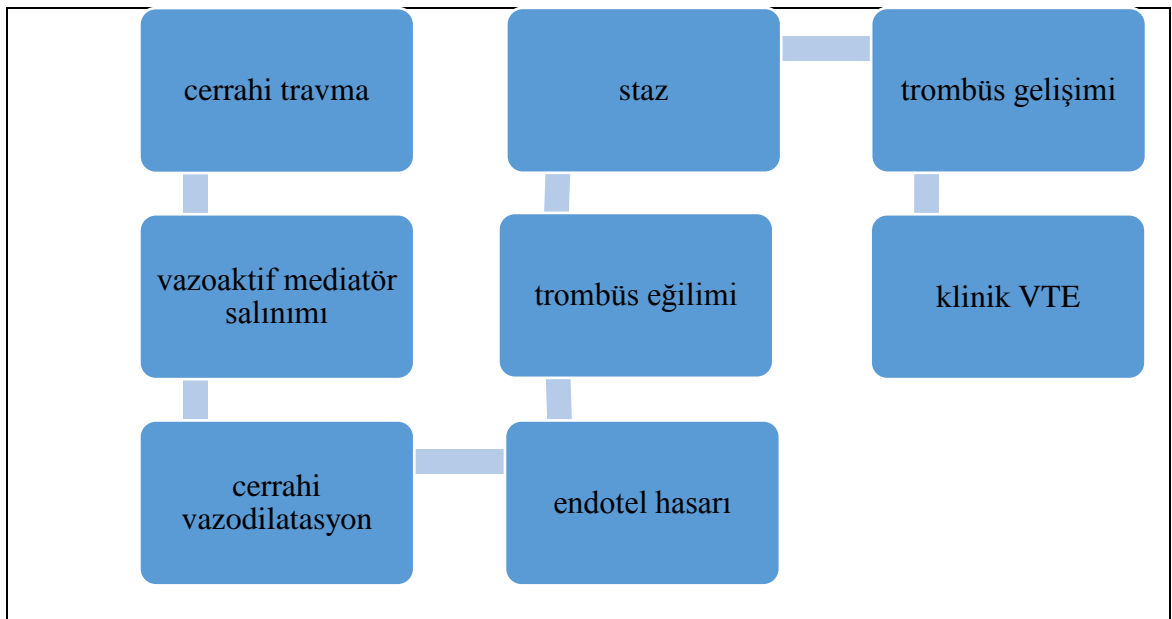
Venöz endotelial hasarın operatif sahadan uzakta gerçekleştiği abdominal cerrahi ve total kalça cerrahisi yapılan hayvan modellerinde gösterilmiştir (42). Bu tablo varolan hasarın direkt mekanik bir etkiden ziyade mekanik etkinin tetiklediği inflamatuvar bir hadise olduğunu göstermektedir. Özellikle küçük venlerin dallanma bölgesinde venöz kapakçıklarda çok sayıda küçük delikcikler oluşur. Lezyonlar endotel tabakasını geçip bazal membrana ve dahi subendotelial kollajen dokuya kadar uzanır. Ki bu durum ciddi bir protrombojenik bir faktördür. Venöz kapak cidarında DVT oluşumu başlar.

Kapakçıklarda ki lezyonları tetikleyen en kritik faktör intraoperatif venodilatasyondur. İlginçtir ki anestezi verilip operasyon yapılmayan hayvan modellerinde venodilatasyon görülmez. Cerrahi travmaya bağlı oluşan inflamatuvar mediatörler tüm dolaşıma salınır ve uzak bölgede trombüse neden olabilir. Salınan mediatörler plateletleri, lökositleri ve endotel fonksiyonunu değiştirirler.

Cerrahi travmanın etkileri insanlar üzerindedir araştırılmıştır. Randomize çalışmada total kalça ameliyatı yapılacak iki grubun birine preop venotonik ajan ve DMAH verilmiş diğer gruba plasebo verilmiş. İntraoperatif sefalik ven ultrasound ile takip edilmiş ve postop venografi yapılmış. Aynı çalışma diz protezlerinde de uygulanmış. Bunların sonucunda sefalik vendeki dilatasyonun postop venografi ile tesbit edilen DVT ile bağlantılı olduğu kanıtlanmıştır (43).

Venodilatasyon için bazı profilaksi çalışmalarında venotonik ilaçlarda önerilmiştir ve uygulanan hastalarda postoperatif DVT görülme durumu anlamlı derecede az bulunmuştur.

Tablo 2.7. Operatif travmanın neden olduğu endotelial hasarın oluşum mekanizması (44)



2.2.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Olguların büyük çoğunluğu diz altı cerrahi, intratorasik ve intraabdominal cerrahi sonrasında görülmektedir. Ortopedik cerrahi yapılanlarda ve daha önce VTE hikayesi olanlarda risk yüksektir. VTE riski yaşla beraber artmaktadır. VTE erkeklerde kadınlardan biraz daha fazladır. (1.2/ 1.0 ratio) (45). Üst ekstremitte DVT daha nadir görülür. (yaklaşık olarak % 5). Tümör, travma, yabancı cisim, vena cava superior sendromu, yabancı cisim, konjestif kalp yetmezliği, kor pulmonale, torasik outlet sendromu, santral venöz kateterler en önemli üst ekstremitte DVT (ÜEDVT) nedenidirler (46). ÜEDVT' unun eforla ortaya çıkan şekline Paget-schrotter Sendromu denir.

Tablo 2.8. DVT risk faktörleri (47)

İleri yaş	Süperfişyel ven trombozu
Şişmanlık	Konjenital venöz malformasyonlar
Venöz tromboemboli öyküsü	Uzun mesafe yolculuk
Cerrahi	Uzun süreli yatak istirahati
Travma	İmmobilizasyon
Kanser	Ekstremitte perezisi
Akut medikal hastalık (ör: akut miyokardiyal infarktüs)	Gebelik/lohusalık
Kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, enfeksiyon	Oral kontraseptif kullanımı
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Hormon replasman tedavisi
Antifosfolipid sendromu	Heparine bağımlı trombositopeni
Dislipoproteinemia	Diğer ilaçlar
Nefrotik sendrom	Kemoterapi
Paroksizmal nokturnal hemoglobüri	Tamoksifen
Miyeloproliferatif hastalıklar	Talidomid
Behçet sendromu	Antipsikotik
Varisler	Santral venöz kateterler
	Vena kava filtresi
	İntravenöz ilaç kullanımı

2.2.2.1. Gebelik

Gebelikte DVT riski normal popülasyondan 6- 10 kat daha fazladır. Ve anne ölümlerinin yaklaşık % 10' una VTE neden olmaktadır. VTE riski hem gebelik

süresince hem postpartum dönemde devam etmektedir. Sezeryan ile gerçekleşen doğumlarda VTE riski 2-3 kat daha fazladır (48).

Gebelikte DVT temel olarak uterusun venöz dönüşü yaptığı bası sorumlu tutulur. Ve vakaların % 97' sinde izole sol bacak tutulur (49). Gebelikte fibrinojen seviyesinin artması, vwf artması ve faktör 2, 7, 8, 10 artması geçici hiperkoagülabilite durumu oluşturur. Protein C ve Protein S seviye ve aktivitelerinde de trombüse meylettirici anlamlı değişiklikler olur.

Gebelik ilişkili VTE' li hastalarda yapılan prospektif ve retrospektif araştırmalar göstermiştir ki; bu hastaların % 30-50' sinde trombofili mevcuttur (50).

2.2.2.2. Malignite

Tüm ilk VTE ataklarının % 20' si malignite ile ilişkilidir. Hastanede ölen 7 malignite hastalarından 1 tanesi VTE nedeniyledir (51). Birçok ilişkili çalışma göstermiştir ki idiopatik VTE hastaları malignite açısından yüksek risklidir. Rekürren idiopatik VTE' li hastalarda % 17 oranında malignite tesbit edilmiştir (52).

Malignite olan hastaların yaklaşık % 90' ında hemostaz ve koagulasyon dengesi protrombojenik faktörler lehine bozulur. Malignite hastalarının tedavi protokolleri de trombüse neden olan durumlardır.

2.2.2.3. Obezite

Obezite ve kardiyak hastalık VTE açısından eşdeğer risk faktörüdürler. Postmenopozal kadınlar arasında VKİ 25 ile 30 arasında olanlarda anlamlı derecede artmış VTE riski mevcuttur (53). Postoperatif DVT oluşum riski obezite halinde 2 kat artar.

2.2.2.4. Hospitalizasyon

Hospitalize hastalar VTE açısından yüksek risk faktörüne sahip hastalardır. Genellikle VTE açısından riskler cerrahi hasta grubuna tanımlanmışlardır fakat

profilaksi almayan medikal hastalıkları olan hastalarda VTE oluşum ihtimali % 25' tir. Bu risk SVH yaşayan ve KAH olan hastalarda daha fazladır.

Postoperatif hastalarda profilaksi verilmezse VTE oluşum ihtimali % 25' tir. Bu risk ortopedik hastalarda daha fazladır.

2.2.2.5. Oral Kontraseptif İlaçlar ve Hormonoterapi

Genç kadınlarda oral kontraseptif ilaçlara sekonder oluşan VTE mortalitesi % 2 olarak tesbit edilmiştir (54). Artan VTE risk faktörü artık bu ilaçları kullanılamaz hale getirebilecektir. OKİ kullanımı ve diğer bir VTE risk faktörü olması toplam riski geometrik olarak artırmaktadır. OKİ kullanımı ve beraberinde faktör 5 leiden mutasyonu olması VTE riskini 30-50 kata artırır.

Birçok çalışma göstermiştir ki; hormon tedavisi alanlarda VTE riski 2-4 kat artmıştır (55). Risk en fazla tedavinin birinci yılındadır.

2.2.2.6. Trombofili

Bu grup altında birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar; Protrombin gen mutasyonu, Faktör 5 leiden mutasyonu, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği, Hiperhomosisteinemi, Disfibrinojenemi şeklinde temel başlıklara ayrılır.

Ailesel VTE eğilimi olanların % 50' sinde trombofili tesbit edilmektedir. Faktör 5 leiden mutasyonu popülasyonun % 5' inde bulunmaktadır. Heterozigot faktör 5 leiden mutasyonunda sağlıklı popülasyonla mukayese edilince 3 kat artan VTE riski vardır, homozigot faktör 5 leiden mutasyonunda 50-80 kat artan risk faktörü mevcuttur.

2.2.2.7. Venöz Tromboemboli Hikayesi

Akut DVT oluşan hastaların yaklaşık % 25' inde VTE hikayesi mevcuttur (56). Histolojik çalışmalar göstermişlerdir ki; mevcut akut trombüs genellikle geçirilmiş trombüslerin kalıntıları üzerinde oluşmaktadır. İdiopatik DVT' lerde VTE rekürrens riski daha fazladır.

2.2.2.8. İmmobilizasyon

Birçok klinik çalışmada immobilizasyon VTE için önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Soleal venlerdeki staz, artan yaşla beraber kalf kasları pompasının inaktif hale gelmesi VTE için artmış risk faktörüdür. Otopsi çalışmalarında görülmüştür ki; yatak istirahatinin süresi ile VTE prevalansı benzerdir.

Preoperatif immobilizasyon postop VTE açısından 2 kat artmış risk ile ilişkilidir. SVH geçiren hastalarda VTE genellikle paralizisi olan ekstremitelerde görülmektedir (57).

2.2.2.9. Variköz venler

Variköz venler özellikle VTE öncesinde bir venöz yetmezlik olduğunun göstergesidir. Variköz venlerle VTE arasındaki irtibat muallaktır. Kimi çalışmalar variköz venlerin bağımsız risk faktörü olmadığını savunmaktadırlar. Heit ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada variköz ven ve VTE irtibatına yaş faktörü eklenerek yeni bir tanımlama yapılmıştır (58). Mesela 45 yaşında variköz venleri olan hastada 4 kat VTE riski vardır, 60 yaşında variköz venleri olan hastada 2 kat artmış VTE riski vardır, 75 yaş üzerinde variköz venlerle VTE arasında bağlantı yoktur.

2.2.2.10. Travma

Otopsi yapılan travma vakalarında DVT prevalansı % 65 tesbit edilmiştir (59). Yakın zamanda geçirilen travma VTE açısından 13 kat artmış riskle ilişkilidir. Travma hastalarında, ileri yaş, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, cerrahi, femur ve tibia kırıkları, spinal kord yaralanması VTE riskini artırır.

Travma sonrasında cerrahi yapılan hastalarda birçok faktör DVT açısından risk oluşturur; ekstremitte fiksasyonlarına bağlı immobilizasyon, paralizisi, venöz staz oluşumunu tetikleyen kritik hastalık durumu, venlerdeki direkt mekanik yaralanma, santral venöz kateterler bu faktörlerden bir kısmıdır.

2.2.2.11. İleri Yaş

VTE tüm yaşlarda görülebilmemesine karşılık yaş ile birlikte insidansı artmaktadır. 15 yaş altında nadir görülür. Toplum bazlı yapılan bir çalışmada çocukluk döneminde DVT insidansı 0/1000 iken 80 yaşında insidans 8/1000 tesbit edilmiştir (60).

İleri yaşın VTE üzerine etkisi multifaktöryeldir. İleri yaşla beraber venöz anatomi ve venöz fizyoloji değişmektedir. Daha çok staza yatkınlık oluşmaktadır.

2.2.2.12. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte arteriyel ve venöz trombüslerde artış olduğu tanımlanmıştır. Arteriyel, venöz trombüs ve İBH birlikteliği ilk defa 1936' da Bargen ve Barker tarafından tanımlanmıştır (61). Sistemik inflamasyon majör risk faktörüdür. Çoğunlukla alt ekstremitelerde derin ven trombüsü görülürse, beklenmedik bölgelerde de venöz trombüs oluşabilir; intrakranial venöz trombüs, intrakardiyak trombüs gibi.

2.2.2.13. Santral Venöz Girişimler

Santral venöz kanülasyon, infüzyon kateterleri, hemodinamik parametre takibi, pacemaker gibi amaçlarla kullanılır. Ve SVK artan oranda DVT ile ilişkilidir. ÜEDVT % 65 oranında SVK' e sekonderdir (62).

Kateterin kendisi ven duvarında hasarlanmaya neden olmaktadır ve greft etrafında trombüs formasyonu oluşmaktadır. Kateterin yapıldığı materyal protrombojenik hadisede etkin rol oynamaktadır. Kateterin boyutu, takılırken ne kadar ponksiyon yapıldığı, kateter içerisinden verilen solüsyonun içeriği ve kateterin ne kadar süredir ven içinde kaldığı diğer önemli protrombojenik faktörlerdir.

2.2.2.14. Vena Cava Filtreleri

DVT' in majör komplikasyonu olan masif PE den korunabilmek için geçici ve kalıcı birçok vena cava filtresi üretilmiştir. Fakat vena cava filtreleri de hastalığı kısır

bir döngüye sokabilecek şekilde protrombojenik etki oluşturabilmektedirler.

2.3. DVT Profilaksisi

Hastane kaynaklı VTE vakaları hala ciddi bir sorun olarak devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık ortalama 1 milyon VTE vakası olduğu tahmin edilmektedir (63). Bu hastaların yaklaşık beşte biri pulmoner emboli dolayısıyla kaybedilmektedirler.

Pulmoner emboli dolayısıyla kaybedilen hastaların % 20' den daha azında exitus öncesi DVT tanısı konulabilmiştir. Bu da göstermektedir ki; ölümcül PE vakalarının % 80' den fazlası asemptomatik DVT' ye sekonder gerçekleşmektedir.

VTE klinik spektrumu çok geniştir ve DVT komplikasyonları tahrip edicidir. VTE' in sıklığı ve ciddiyeti düşünülünce VTE profilaksisi ön plana çıkmaktadır. Profilaksinin VTE' e sekonder morbitideyi ve mortaliteyi azalttığı görülmüştür. Hangi hastaya ne zaman, ne kadar süre ile ve nasıl profilaksi yapılacağına karar vermek için risk sınıflandırmaları yapılmıştır.

VTE profilaksisinin önemi bilinmesine rağmen, PE hala en yaygın önlenilebilir hastane ölümlerinin başında gelmektedir. Tromboprofilaksi verilmeyen bazı cerrahi hasta gruplarında VTE görülme olasılığı ve sıklığı Tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 2.9. Cerrahi sonrası profilaksi verilmeyen hastalarda VTE riski (64)

Yapılan Cerrahi	VTE İNSİDANS
Diz Cerrahisi	%75
Kalça Kırığı Cerrahisi	%60
Elektif Kalça Cerrahisi	%55
Retropubik Prostatektomi	%40
Abdominal Cerrahi	%35
Jinekolojik Cerrahi	%25
Nörosirurji	%25
Transüretal Prostat Cerrahisi	%10
İngiunal Herni Onarımı	%10

Yatan hastalarda ki VTE' e sekonder PE mortaliteleri sadece cerrahi hastalarında değildir. Bu hastaların büyük çoğunluğu medikal hastalıkları olan hastalardır. Prospektif yapılan bir çalışmada yoğun bakım hastalarının % 33' ünde venöz ultrasound ile DVT tesbit edilmiştir.

2.3.1. Risk Sınıflandırılması

Yıllar içinde VTE ile ilgili birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Fakat bazı risk faktörlerinin daha baskın olduğu görülmüştür. Türkiye verileri incelendiğinde hastanede yatan hastaların (cerrahi + dahili olgular) % 36' sının VTE riski altında olduğu, bunların sadece % 39' una ACCP tarafından önerilen tromboprofilaksi yöntemlerinin uygulandığı görülmüştür (65).

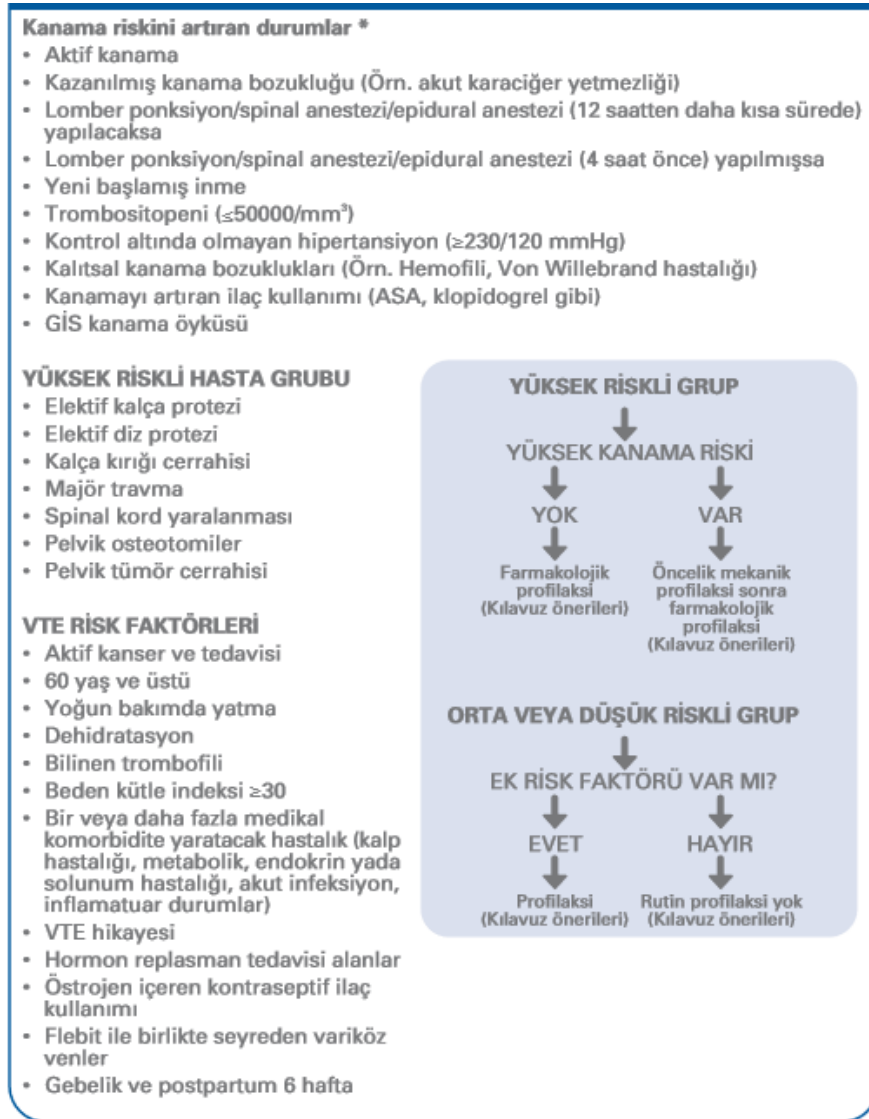
VTE profilaksisinde en önemli faktör bireysel risk kimliklendirmesini yapmaktır. ACCP tarafından DVT profilaksisinin hasta bazlı, literatür bilgisine dayalı ve klinik karar odaklı olması önerilmiştir. Yine ACCP tarafından genel geçer profilaksi ilkelerinden ziyade, hasta bazlı profilaksi ilkelerin daha uygun olduğu ifade edilmiştir (66).

Bezemer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genetik, çevresel risk faktörleri olan ve VTE yönünden aile hikâyesi olan hastalarda VTE riski, risk faktörü olmayanlara göre 64 kat daha fazladır (67).

Tablo 2.10. VTE Risk Değerlendirilmesi Form 1 (68)

Her Risk Faktörü 1 puan	Her Risk Faktörü 3 puan
<ul style="list-style-type: none">• 41-60 yaş• Planlı minör cerrahi• Geçirilmiş majör cerrahi(son 1 ay)• Variköz ven ve inflamatuvar bağırsak hastalığı hikâyesi• Mevcut şiş bacak• Obezite (BMI > 25)• Akut miyokard enfarktüsü(son 1 ay)• Konjestif kalp yetmezliği(son 1 ay)• Sepsis(son 1 ay)• Pnömoninin eşlik ettiği ciddi akciğer hastalığı(son 1 ay)• Yatağa bağımlılık	<ul style="list-style-type: none">• Yaş > 75• DVT / PE hikayesi• DVT / PE aile hikayesi• Faktör 5 leiden +• Protrombin 20210A +• Serum homosistein yüksekliği• Lupus antikoagülan +• Antikardiolipin antibody yüksekliği• Heparin induced trombositopeni• Diğer konjenital veya kazanılmış trombofili
Her Risk Faktörü 2 puan	Her Risk Faktörü 5 puan
<ul style="list-style-type: none">• 61-74 yaş• Major cerrahi• Artroskopik cerrahi• Laparoskopik cerrahi• Önceki veya mevcut malignensi• Santral venöz girişim• Bacak alçısına bağlı immobil• 72 saatten uzun yatak istirahati	<ul style="list-style-type: none">• Elektif majör alt ekstremite artroplasti• Kalça ve bacak fraktürü(son bir ay)• Çoklu travma• Akut spinal kord yaralanması(son bir ay)
<ul style="list-style-type: none">• Bayanlar için Her Risk Faktörü 1 puan	
<ul style="list-style-type: none">• Oral kontraseptif veya HRT• Gebelik veya postpartum• Açıklanamayan tekrarlayan abartüs	

Tablo 2.11. VTE risk değerlendirme formu 2 (69)



2.3.2. Hasta Özelliklerine Göre Profilaksi Önerileri

VTE açısından profilaksi verilmesi düşünülen hastanın tromboemboli risk değerlendirilmesi yapılmalı ve klinik durumuna göre bireysel bir protokol oluşturulmalıdır. Kanama riskini artıran durumlar (Tablo 13) profilaksi algoritmasının oluşturulmasında önemlidir. Her apendisit ameliyatı yapılacak olan hastaya verilen profilaksi aynı olmamalıdır.

2.3.1.1. Gebelik ve Postpartum Dönem

Hamile kadınlarda VTE oluşma riski yüksektir ve VTE maternal ölümlerin en önemli nedenlerinden biridir. Gebelik sürecinde her 1000 kişiden 0.7' sinde VTE

gelişir. Postpartum dönemde ilk bir ay risk gebelik döneminden 3-4 kat daha fazladır. Gebelik döneminde alt ekstremite DVT' lerinin % 80' i sol bacakta oluşur. Gebelik DVT' lerinin % 70' i iliofemoral bölgede oluşur (70). Pulmoner emboli insidansı her 1000 doğumda 2' dir.

Anne yaşının yüksek olması, obezite, trombofili ve geçirilmiş trombus olması hamilelikte VTE riskini artırır. Gebelikte risk değerlendirilmesi ve profilaksi önerileri Tablo 12' de gösterilmiştir.

Tablo 2.12. Gebelikte DVT Risk Değerlendirilmesi ve Profilaksi (71)

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	Çok yüksek risk
<p>Geçici risk faktörlerinin varlığı</p> <ul style="list-style-type: none"> Ailede VTE öyküsü Gebelikte gelişen istenmeyen olaylar (ağır preeklampsi, 5. persantil altında IUUG, 20. hafta ya da daha sonra fetus kaybı) 	<p>Gebelikte gelişen istenmeyen olaylar (ağır preeklampsi, 5. persantil altında IUUG, 20. hafta ya da daha sonra fetus kaybı)</p> <ul style="list-style-type: none"> Gebelik dahil olmak üzere geçici risk faktörlerinin varlığıyla birlikte VTE öyküsü Ailede VTE öyküsüyle birlikte trombofili 	<p>Gebelik öncesi VTE öyküsü (tanımlanabilir risklere bağlı olmayan)</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombofiliye bağlı eski VTE öyküsü (Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin G20210A mutasyonu, Protein C/S eksikliği, Antitrombin eksikliği) Antifosfolipid antikor sendromu öyküsü (yalnızca tekrarlayan gebelik kaybı) 	<p>Antifosfolipid antikor sendromu öyküsü</p> <ul style="list-style-type: none"> Akut arteriyel ve/veya venöz tromboemboli Bilinen antitrombin eksikliği Homozigot ya da birleşik heterozigot Faktör V Leiden veya protrombin mutasyonu
VTE gelişimini önlemek için	VTE gelişimini önlemek için	VTE gelişimini / gebelikte gelişen istenmeyen olayları önlemek için	VTE gelişimini / gebelikte gelişen istenmeyen olayları önlemek için
Doğum sırasında mekanik yöntemler kullanılabilir.	<p>Postpartum* enoksaparin 1x40 mg sc, dalteparin 1x5000 U sc, tinzaparin 75 U/kg sc</p> <p>Gebelikte gelişen istenmeyen olayları önlemek için</p> <p>Antepartum enoksaparin 1x40 mg sc, dalteparin 1x5000 U sc, tinzaparin 75 U/kg sc</p>	<p>Antepartum enoksaparin 1x40 mg sc, dalteparin 1x5000 U sc (gerekirse 2x1)</p> <ul style="list-style-type: none"> Her trimesterde anti faktör-Xa aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi İdiyopatik VTE öyküsü olan hastalarda, doğum öncesi ve postpartum 6 hafta süreyle DMAH ya da SH profilaksisi yapılmalıdır** 	<p>Gebelik boyunca ve lohusalık döneminde (doğum sonrası en az 6 hafta) terapötik antikoagülasyon</p> <ul style="list-style-type: none"> Enoksaparin 2x1 mg/kg ya da Dalteparin 1x 200 U/kg ya da Tinzaparin 75 U/kg Doruk ve eşik anti faktör-Xa aktivite düzeyleri haftalık olarak izlenmeli, doz doruk anti faktör-Xa 0.8-1.0 IU/mL; eşik anti faktör-Xa \geq 0.5 IU/mL olacak şekilde ayarlanmalıdır. Postpartum antikoagülasyon, en az 6 hafta süreyle, hedef INR değeri 2.5-3.5 (INR değeri \geq2.5 olana dek DMAH'la birlikte başlangıçta varfarin kullanılmalıdır.)

* Hekimin kullanılmasını zorunlu gördüğü durumlarda kullanılmalıdır.

** • Profilaktik DMAH
 - Dalteparin 5000 U deri altı yolu ile günde bir kez
 - Enoksaparin 40 mg deri altı yolu ile günde bir kez
 - Tinzaparin 75 U/kg deri altı yolu ile günde tek doz
 • Ayarlanmış doz DMAH
 - Dalteparin 200 U/kg deri altı yolu ile
 - Tinzaparin 175 U/kg deri altı yolu ile
 - Enoksaparin 1.5 mg/kg deri altı yolu ile
 • En azından ilk tedavi günde iki kez
 • Lohusalıkta INR 2-3 arası varfarin veya DMAH

• Postpartum profilaksi en az 6 hafta olmalıdır.

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran

Gebelikte tromboemboli profilaksi yöntemleri genel yöntemler, mekanik yöntemler ve farmakolojik tedavidir. Genel yöntemler içinde erken mobilizasyon ve egzersizler tanımlanmaktadır.

Gebelik ve postpartum dönemde VTE profilaksisinde Güven Platformundaki Güçlü ve Çok güçlü öneriler;

- Ek risk faktörleri bulunan sezaryan hastalarında spesifik tromboprofilaksi uygulanması, erken mobilizasyona tercih edilir.
- Doğum öncesi antikoagülasyon ihtiyacı olan hastalarda genellikle bu ihtiyaç lohusalık döneminde devam eder. Doğum öncesi dönemde varfarin kullanan hastalarda doğumdan sonra da bu tedaviye devam edilebilir, çünkü varfarin emzirme için güvenli bir ilaçtır.
- DMAH uygulaması doğumdan 12, sezaryenden 24 saat önce kesilmelidir.
- Epidural kateter takılan hastalarda DMAH uygulamasına, kanama ve fizik muayene dikkate alınarak, kateter çıkartıldıktan 10-12 saat sonra başlanabilir.
- Mekanik kalp kapakçığı bulunan gebelerde antikoagülasyon uygulama kararının kapak tipi, yeri ve VTE öyküsünün dahil olduğu ek risk faktörlerinin değerlendirilmesinden sonra hastanın katılımıyla alınması gereklidir.
- Mekanik kalp kapakçığı bulunan gebe kadınlarda gebelik boyunca ayarlanmış dozda 2x1 DMAH, gebelik boyunca ayarlanmış dozda SH veya 13. haftaya kadar bu iki uygulamadan biri, ardından varfarin, doğuma yakın dönemde tekrar DMAH veya SH uygulaması önerilir.

2.3.2.2. Ortopedik Cerrahi

Total kalça protezi (TKP), total diz protezi (TDP) ve kalça kırığı cerrahisi (KKC) gibi majör ortopedik ameliyat uygulanan hastalar VTE için yüksek risk grubunu

oluşturmaktadır. Bu hastalarda rutin trombotik profilaksi 20 yılı aşkın süredir standart uygulama haline gelmiştir. Randomize klinik çalışmalar, trombotik profilaksi uygulanmayan majör ortopedik cerrahi hastalarında, ameliyattan sonra 7-14 gün içinde venografik DVT ve proksimal DVT gelişme sıklığının sırasıyla % 40-60 ve % 10-30 olduğunu göstermektedir. Rutin trombotik profilaksi uygulamasıyla bu hastalarda fatal PE çok nadir görülmektedir, ameliyat sonrası 3 ay içinde semptomatik VTE gelişme oranı ise % 1.3-10' a kadar düşmüştür (72),

Ortopedik cerrahi hastalarında VTE profilaksisinde Güven Platformundaki Güçlü ve Çok güçlü öneriler;

Elektif total kalça protezi yapılan hastalarda, DMAH, fondaparinux veya dozu ayarlanmış (INR 2-3; 2.5) varfarin gibi antikoagülan seçeneklerden biri rutin olarak kullanılmalıdır.

Elektif TKP hastalarında trombotik profilaksi için yalnız başına ASA, dekstran veya düşük doz heparin ve tek başına mekanik profilaksi kullanılmamalıdır.

- Kanama riski olan elektif TKP hastalarında, mekanik trombotik profilaksi yöntemleri kullanılmalıdır.
- Kanama riski azaldığında mekanik yöntemin yerine farmakolojik trombotik profilaksi uygulanmalı ya da ona eklenmelidir.
- Elektif total diz protezi yapılan hastalarda rutin olarak DMAH, fondaparinux veya dozu ayarlanmış varfarin ile trombotik profilaksi yapılmalıdır (INR 2-3; 2.5).
- Elektif total diz protezi yapılan hastalarda APK alternatif seçenek olarak değerlendirilmelidir.
- Elektif TDP yapılan hastalarda asetil salisilik asit (ASA) ve düşük doz SH tek profilaksi yöntemi olarak kullanılmamalıdır.

- Yüksek kanama riski bulunan hastalarda mekanik profilaksi kullanılmalıdır, kanama riski azaldığında mekanik yöntemin yerine farmakolojik tromboprofilaksi uygulanmalı ya da ona eklenmelidir.
- Artroskopik diz cerrahisi yapılan hastalarda, başka DVT risk faktörlerinin de varlığı söz konusu olduğunda veya komplikasyonlu bir girişimi takiben DMAH ile tromboprofilaksi yapılmalıdır.
- Diz distalinde izole yaralanmaları olan hastalarda rutin tromboprofilaksi uygulanmamalıdır.
- Kalça kırığı cerrahisi yapılan hastalarda, fondaparinux, DMAH, dozu ayarlanmış varfarin veya düşük doz SH ile tromboprofilaksi yapılmalıdır.
- Kalça kırığı cerrahisi yapılan hastalarda sadece ASA kullanılmamalıdır.
- Farmakolojik profilaksi kontrendike ise mekanik profilaksi kullanılmalıdır, kontrendikasyon ortadan kalktığında farmakolojik tromboprofilaksiye geçilmeli ya da eklenmelidir.
- Ameliyat gecikecekse, yatan hastada SH ya da DMAH ile farmakolojik profilaksi yapılmalıdır.

Tablo 2.13. Ortopedi ve travmatoloji hastalarının trombotik profilaksisinde öneriler (73)

Ortopedi ve travmatoloji hastalarının trombotik profilaksisinde ulusal kılavuz önerileri				
Operasyon/ travma özelliği	Farmakolojik trombotik profilaksi	Mekanik trombotik profilaksi	Farmakolojik + mekanik trombotik profilaksi	Uzun süreli trombotik profilaksi
Total kalça protezi	DMAH, fondaparinuks, dozu ayarlanmış varfarin: Çok güçlü öneri			Çok güçlü öneri (35 gün)
	Tek başına ASA, dekstran, düşük doz heparin kullanılmamalı: Çok güçlü öneri	Tek başına mekanik trombotik profilaksi kullanılmamalı: Çok güçlü öneri		
• Kanama riski var		Çok güçlü öneri		
• Kanama riski azaldığında	Güçlü öneri		Güçlü öneri	
Total diz protezi	DMAH, fondaparinuks, dozu ayarlanmış varfarin: Çok güçlü öneri	APK: Çok güçlü öneri		Zayıf öneri (35 gün)
	Tek başına ASA, düşük doz heparin kullanılmamalı: Çok güçlü öneri			
• Kanama riski var		Çok güçlü öneri		
• Kanama riski azaldığında	Güçlü öneri		Güçlü öneri	
Diz artroskopisi	Rutin trombotik profilaksi uygulanmamalı: Zayıf öneri			
• Ek risk faktörlerinin varlığında ya da komplikasyonlu girişimlerde	DMAH: Çok güçlü öneri			
Diz distalinde izole yaralanma	Rutin trombotik profilaksi uygulanmamalı: Zayıf öneri			
Kalça kırığı cerrahisi	DMAH, fondaparinuks, dozu ayarlanmış varfarin, düşük doz SH: Çok güçlü öneri			Çok güçlü öneri (35 gün)
	Tek başına ASA kullanılmamalı: Çok güçlü öneri			
• Kanama riski var		Çok güçlü öneri		
• Kanama riski azaldığında	Güçlü öneri		Güçlü öneri	
Elektif omurilik cerrahisi	Rutin trombotik profilaksi uygulanmamalı: Zayıf öneri			
• Ek risk faktörlerinin varlığında	DMAH, SH: Çok güçlü öneri	APK: Çok güçlü öneri BEÇ: Zayıf öneri	Zayıf öneri	

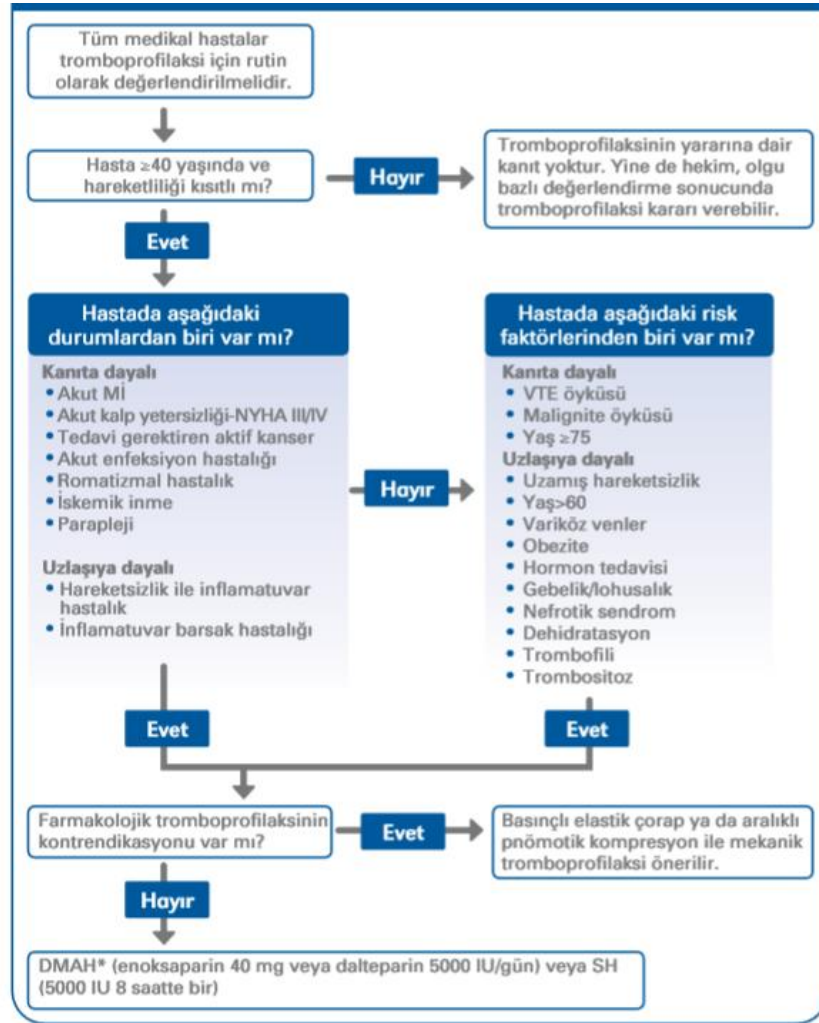
2.3.2.3. Yoğun Bakım Hastaları

Yoğun bakım hastalarında venöz tromboemboli profilaksisi rutin verilmesine rağmen % 4-15 arası hastada VTE görülür ve hayatı tehdit edici durumlara neden olur. Yoğun bakım hastalarında VTE oluşumunda birçok faktör rol oynar; altta yatan hastalık, mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakımda kalış süresi bazılarıdır. Bu kısımda yoğun bakım hastalarında ki VTE profilaksisi bahsedilicektir. Öneriler ve değerlendirmeler ACCP' den alınmıştır (74).

Yoğun bakım hastalarında ki VTE profilaksisinde ACCP güçlü önerileri;

- Yoğun bakım hastalarına rutin doppler incelemesi önerilmemektedir. (Grade 1B)
- Her klinikte kurumsal bir VTE profilaksisi protokolü olmalı ve bu protokolde mekanik profleksiyöntemleri de olmalıdır. (Grade 1B)
- Tromboprofilakside LMWH veya LDUH kullanılmalıdır. (Grade 1B) Ve LMWH LDUH' a tercih edilmelidir. (Grade 1 B)
- Profilakside heparin ilişkili trombositopeni gelişirse heparinin tüm formları stoplanmalıdır. (Grade 1B)

Tablo 2.14. Medikal hastalarda venöz tromboembolizm riski değerlendirilmesi (75)



Tablo 2.15. Medikal hastaların tromboprofilaksisinde ulusal kılavuz önerileri

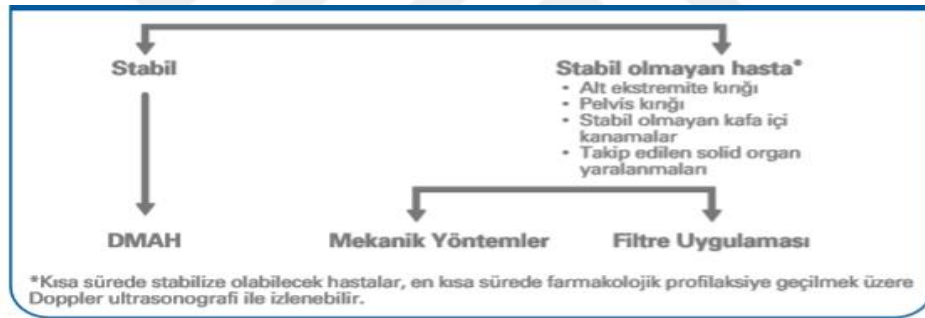
Tablo 24: Medikal hastaların tromboprofilaksisinde ulusal kılavuz önerileri		
Hasta özelliği	Farmakolojik tromboprofilaksi	Mekanik tromboprofilaksi
Hastanede yatan, yatağa bağımlı, konjestif kalp yetersizliği, ağır solunum hastalığı, akut iskemik inme, akut enfeksiyon hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve en az 1 ek risk faktörü olan	DMAH (enoksaparin, dalteparin), düşük doz SH, fondaparinux: Çok güçlü öneri	
• Kanama riski var		Çok güçlü öneri
• Kanama riski azaldığında	Güçlü öneri	
İskemik inme	DMAH (enoksaparin, dalteparin), düşük doz SH: Çok güçlü öneri	BEÇ: Zayıf öneri
• Kanama riski ve ya hemorajik inme		BEÇ + APK: Zayıf öneri
Uzun süreli uçak yolculuğu + ek risk faktörleri	Tek doz DMAH: Zayıf öneri	BEÇ: Zayıf öneri

2.3.2.4. Travma

Major travmalarda VTE insidansı sıktır ve fatalitesi yüksektir. Tromboprofilaksi uygulanmadığında VTE riski % 50' den fazladır. PE ilk 24 saatten sonra hayatta kalan hastalarda 3. en sık ölüm nedenidir (76). İeri yaş, cerrahi, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, immobilizite, femur ve vertebra kırıkları PE riskini artıran faktörlerdir (77).

Travma hastaları genel olarak iki alt gruba ayrılırlar; stabil hastalar ve unstabil hastalar. Travma hastalarının hemodinamik stabilitesi travma skorlama yöntemi ile yapılır. Tromboprofilaksi yaklaşımı hastanın stabilitesi baz alınarak yapılır. Tablo 17' de bu yaklaşım özetlenmiştir.

Tablo 2.16. Travma hastasında tromboprofilaksi yaklaşımı (78)



Travma hastalarında VTE profilaksisinde güven platformundaki güçlü ve çok güçlü öneriler;

- Tüm majör travma hastalarına rutin olarak tromboprofilaksi uygulanmalıdır.
- Majör travma hastalarının tromboprofilaksisinde kontrendikasyon bulunmuyorsa DMAH uygulamasına güvenli olduğu anda başlanmalıdır.
- Tromboprofilakside DMAH ile birlikte mekanik yöntemler kullanılabilir.
- Aktif kanama veya klinik açıdan önemli kanama riski nedeniyle DMAH kontrendikasyonu bulunan hastalara mekanik profilaksi ile mekanik tromboprofilaksi yapılmalıdır. Kanama riski azaldığında mekanik

profilaksiye ek olarak veya onun yerine farmakolojik tromboprofilaksi uygulamasına başlanabilir.

- Travma hastalarında asemptomatik DVT taraması için rutin Doppler ultrasonografi yapılması önerilmez. Doppler ultrasonografi yüksek VTE riski olan hastalarda ve yetersiz tromboprofilaksi alan ya da hiç almayan hastalarda (omurilik hasarı, alt ekstremitte veya kalça kırığı, majör kafa travması gibi) önerilir.
- Tüm akut omurilik travması hastalarına tromboprofilaksi uygulanmalıdır.
- Akut omurilik travması geçiren hastalara birincil hemostaz sağlandığı anda DMAH uygulamasına başlanmalıdır. Alternatif olarak APK ile birlikte SH ya da DMAH (Güçlü öneri) uygulanabilir.
- Kısmi omurilik hasarı ve eşlik eden spinal hematom varlığında travmadan sonra en az birkaç gün süreyle farmakolojik tromboprofilaksi yerine mekanik tromboprofilaksi önerilir.
- Akut omurilik travması geçiren hastalara rehabilitasyon sırasında farmakolojik tromboprofilaksi yapılmalıdır.

2.3.2.5. Kardiyovaskuler Cerrahi ve Toraks Cerrahi

ACCP' nin 2012 tromboprofilaksi kılavuzunda Caprini venöz tromboembolizm değerlendirme modeli baz alınmıştır. Ve bu kılavuzda kardiyovaskuler cerrahi değerlendirilmemiştir. ESA (European society of anaesthesiology) VTE kılavuzunda kardiyak cerrahiye giden hastalarda ileri yaş, kan ürünleri transfüzyonu, uzamış mekanik ventilasyon, reentubasyon VTE açısından güçlü tetkleyiciler ve risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (79).

Kardiyak cerrahi hastalarında VTE profilaksisinde Güven Platformundaki Güçlü ve Çok güçlü öneriler;

- Koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda, DMAH, düşük doz SH veya mekanik tromboprofilaksi yöntemleri uygulanmalıdır
- Kanama riski yüksek olan koroner arter baypas cerrahisi hastalarında mekanik tromboprofilaksi yöntemleri uygulanmalıdır .

Vasküler rekonstrüksiyon sonrası oklüzyonu önlemek için hastaların çoğuna heparin veya dekstran gibi antitrombotik ajanlar ve ASA ya da klopidogrel gibi trombosit inhibitörleri verilmektedir. Spesifik tromboprofilaksi uygulanmadığında vasküler cerrahi yapılan hastaların % 15-25' inde VTE gelişmektedir (80).

Toraks cerrahi uygulanacak hastalarda VTE riskinin düşük olduğu düşünülmektedir. Fakat ileri yaş, obezite, malignite ve geçirilmiş VTE gibi risk faktörleri eklenince toraks cerrahisinde VTE riski anlamlı olarak artmaktadır. Akciğer kanseri dolayısıyla toraks cerrahisi yapılacak olan hastalarda DVT riski 2 kat, PE riski 3 kat artmaktadır (81).

Toraks cerrahi hastalarında VTE profilaksisinde Güven Platformundaki Güçlü ve Çok güçlü öneriler;

- Majör göğüs cerrahisi uygulanan hastalarda, DMAH, düşük doz SH veya fondaparinux ile tromboprofilaksi yapılmalıdır.
- Yüksek kanama riski olan göğüs cerrahisi hastalarında mekanik tromboprofilaksi yöntemleri uygulanmalıdır.

2.3.2.6. Obezite ve Cerrahi

Obezite; koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, inme ve VTE oluşumunu tetikler. 55 yaşından büyük, vki 55 ten büyük, VTE hikayesi olan, venöz yetmezliği olan, uyku apne sendromu olan, hiperkoagülabilesi olan ve pulmoner

hipertansiyonu olan hastalar VTE açısından yüksek riskli kabul edilirler. Aynı hastalığa sahip iki bireyden obez olanda VTE riski daha fazladır.

Obez hastalardaki artmış VTE riski trombotik mekanizmalarda ki değişikliklerle izah edilmektedir.

Obez hastalarda platelet aktivitesi artar, prokoagülan faktörler artar, aşırı plasminojen aktivatör inhibitörü üretimine bağlı fibrinolizis mekanizması bozulur ve trombin aktifleştirici fibrinolizis inhibitörü fazla salgılanır. Tüm bu faktörler tromboza eğilim oluşturur (82).

Obez hastalarda VTE profilaksisinde Güven Platformundaki Güçlü ve Çok güçlü öneriler;

- Obezite cerrahisi uygulanan hastanede yatan hastalarda DMAH, günde üç kez düşük doz SH, fondaparinux ya da bunların biriyle birlikte APK uygulanmalıdır.

2.3.2.7. Nöroşirurji

İntrakranial hemorajisi olan hastaların VTE riski yüksektir (83). Nöroşirurji hastalarında malignite, intrakranial cerrahi, uzun süreli girişimler, ileri yaş ve immobilizasyon VTE riskini artıran faktörlerdir. Malignitesi olan hastalar VTE açısından yüksek risklidir. Glioması olan hastalarda yapılan bir çalışmada semptomatik VTE insidansının % 31' e kadar ulaştığı görülmüştür (84).

Nöroşirurji hastalarında VTE profilaksisinde Güven Platformundaki Güçlü ve Çok güçlü öneriler;

- Majör nöroşirurji hastalarına rutin olarak tromboprofilaksi yapılması önerilir. Tromboprofilaksi hastanede yatılan süre boyunca sürdürülmelidir. Yatağa bağlılığı devam eden hastalarda bu süre uzatılabilir.
- Önerilen tromboprofilaksi yöntemleri; APK, DMAH' dır.

2.4. DVT Teşhisi

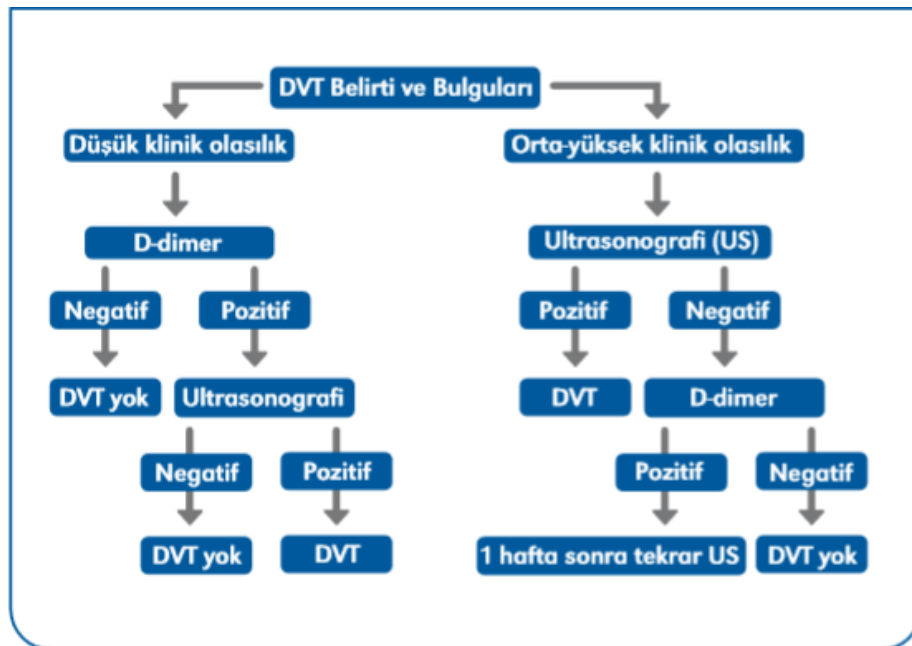
DVT teşhisinde geleneksel yöntemler güvenilir değildir. Çünkü bacak şişliği, bacakta ağrı, bacakta gode bırakan ödem, bacakta kızarıklık, bacakta ısı artışı, bacaklar arası çap farkı, homans pozitifliği DVT' ye özgü bulgu ve semptomlar değildir. Selülit, baker kist rüptürü, konjestif kalp yetmezliği, kronik venöz yetmezlik, lenfödem, kas içi kanama, dermatit gibi klinik tablolarda da bahsedilen bulgu ve semptomlar olabilir.

Derin vendeki non okluzivif trombüs PE' e neden olmadıkça ve venöz dönüşü tam tıkamadıkça bulgu vermez.

DVT şüphesiyle yaklaştığımız hastalarda son kılavuzların tanımladıkları tanı algoritması ile hastaya yaklaşmalıyız. Klinik olasılık değerlendirilmesi, D-dimer, doppler bu algoritmanın temelleridir.

DVT teşhisinde tanı algoritmasının kullanılma nedeni semptomatik hastalarda ayırıcı tanı yapmak değildir, DVT teşhisi konulamayan DVT hastalarının yarısından fazlasını teşkil eden asemptomatik hastaları tesbit edebilmektir hedeflenen.

Tablo 2.17. DVT tanı algoritması (85)



2.4.1. Klinik Değerlendirme

Dikkatli bir inceleme ve fiziksel muayene tanıda çok yardımcıdır. Wells ve arkadaşları tarafından DVT teşhisinde kullanılmak üzere klinik olasılık değerlendirmesi tanımlanmıştır (86). 529 hastalık bir çalışmalarında wells skoru yüksek olanlarda % 85 DVT, wells skoru orta olanlarda % 33 DVT, wells skoru düşük olanlarda % 5 DVT tesbit etmişlerdir.

Tablo 2.18. Wells skorlama sistemi (87)

Klinik özellikler	Skor
Aktif kanser (tedavi sürüyor, son 6 ay içinde uygulanmış, palyatif tedavi yapılıyor)	1
Paralizi, parezi veya alt ekstremitelere atel uygulanması	1
Üç günden uzun süreyle yatağa bağımlılık, son 4 hafta içinde majör cerrahi girişim	1
Derin ven sistemi üzerinde lokalize hassasiyet	1
Tüm bacakta şişme	1
Tuberositas tibia 10 cm altında yapılan ölçümde asemptomatik bacağına kıyasla 3 cm'den fazla artış	1
Gode bırakan ödem (septomatik bacakta daha fazla)	1
Derin ven trombozu öyküsü	1
Kollateral yüzeysel venler (non-variköz)	1
Derin ven trombozu tanısından daha fazla olası alternatif tanı	-2
Risk değerlendirmesi:	
Skor ≤0	DVT olasılığı düşük
Skor = 1-2	DVT olasılığı orta
Skor ≥ 3	DVT olasılığı yüksek

2.4.2. D-dimer Testi

D-dimer fibrinin plazmin ile oluşan yıkım ürünüdür. İleri yaş, malignite, enfeksiyon, inflamasyon, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, rüptüre anevrizma, aort diseksiyonu, gebelik, yakın travma ve yakın cerrahi gibi durumlarda D-dimer yükselir. Bu durum DVT tanısında D-dimer kullanımını kısıtlar.

D-dimer DVT' nin dışlanması ve tanı konulmasında tek başına ölçüt değildir. Fakat hastanın klinik olasılık skoru düşük ve D-dimer negatif ise DVT' nin dışlanmasında daha güçlüdür. Klinik olasılığı yüksek D-dimer testi negatif olan

hastalarda, D-dimer negatifliği DVT' i dışlamak için yeterli değildir. Çünkü D-dimer negatif klinik olasılığı yüksek olan hastaların % 20' sinde DVT tesbit edilmiştir (88).

2.4.3. Venöz Doppler Ultrasound

Venöz doppler incelemesi DVT teşhisinde hala temel kılavuzlarımızdandır. DVT klinik şüphesi olan hastalarda tanısal doğruluk oranı çok yüksektir (89).

Venöz doppler incelemesi iliac ven trombüslerinde, izole kalf ven trombüslerinde bazen yetersiz kalmaktadır. Bununla beraber birçok DVT'nin menşei kalf venleridir. Ve kalf ven trombüslerinin % 25-30' u popliteal venlere uzanım gösterir ve izole kalf venlerinin % 8-34 oranında PE' e neden olduğu bilinmektedir (90).

Tablo 2.19. Akut DVT' de venöz doppler tanı kriterleri

	Venlerin komprese edilememesi
B-mode görüntüleme	Lümeninde trombüs görünümü Dilate venler Dilate kollateral venler
Doppler	Solunumsal fazda kayıp Anormal augmentasyon Derin vende akım volümünde artış Yan dal venlerde akım volümünde artış

2.4.4. BT Venografi

BT Venografinin birçok avantajı vardır. BT Venografi ile kalf venlerinden pulmoner arterlere kadar tüm sistemi tarayabilmek mümkündür. En önemli dezavantajları radyasyon ve nefrotoksik ajan kullanımınıdır. Pelvik venlerin ve vena cava'nın değerlendirilmesinde çok üstündür. Ve May-Turner sendromunun tanısında önemli bilgiler verir.

2.4.5. MR Venografi

MR Venografinin popülaritesi artmaktadır. Klinik olarak şüphelenilen fakat tanı konulamayan DVT' lerde kullanılabilir. Spin eko, gradient, intravenöz

gadolinium yöntemleri ile net görüntüler alınabilmektedir. Fraser ve Anderson' un yaptıkları çalışmada MRV' in sensitivitesini % 97 spesifitesini % 100 bulmuşlardır (91).

Fakat günümüzde MRV çalışması çok pahalı görülmektedir. Rutin hasta takibi için uygun görülmemektedir.

2.4.6. Kontrast Venografi

DVT tanısında kontrast venografi incelemesi altın standarttır. Kontrast venografinin birçok dezavantajından dolayı doppler inceleme venografinin önüne geçmiştir. Akut DVT tanısında venografi artık nadiren uygulanmaktadır. İnvazif olması ve kontrasta bağlı DVT ve tromboflebit görülebilmesi önemli dezavantajlarındandır.

2.5. Antikoagülan Ajanlar

Akut DVT tedavisinde antikoagülanların güncel uygulaması INR 2 ve üzeri oluncaya kadar DMAH veya heparin eşliğinde hasta coumadinize edilir, INR 2 ve üzeri olunca heparinin kesilmesi şeklindedir. 50 yıldır kullanılan heparin ve ondan edinilen tecrübeler DMAH ve fondaparinux gibi ilaçların keşfine olanak sağlamıştır. Ve oral direct faktör Xa inhibitörleride kullanıma uygun hale gelmişlerdir. Antikoagülan ajanlar esas olarak profilaktik etki gösterirler, yani trombüs oluşumunu engellerler, trombüs çözülmesinde daha az etkindirler. Buna rağmen etkili antikoagülasyon trombüs oluşumunu önler ve vücudun endojen fibrinolitik sistemini korurlar.

2.5.1. Unfraksiyone Heparin

Heparin 1916' da McLean tarafından keşfedilmiştir (92).Heparin o tarihten beri trombotik durumların profilaksisinde ve tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır.

İnaktif antitrombin 3' ü aktive eder.Antitrombin 3 hemen hemen tüm pıhtılaşma faktörlerini, özellikle de faktör Xa' ı inhibe ederek protrombinin trombine dönüşümünü önler. Yüksek dozlarda trombini inaktive eder fibrinojenin fibrine dönüşümünü engeller.

Ayrıca faktör 13' ün aktivasyonunuda inhibe eder. Fibrinolitik aktivitesi yoktur. Lipoprotein lipaz salınımını artırır. Bu vesile ile serbest yağ asitleri dolaşımında artar (93). Heparin, AT-3' ten bağımsız olarak direkt trombine bağlanabilir ve F10a' ın bağlanmasını engelleyebilir. Ayrıca heparin-vWF bağlantısı aracılığı ile de trombosit fonksiyonlarını inhibe ederek antikoagulan etki gösterebilir.

İlaç olarak hazırlanan heparin ortalama 12.000 Dalton moleküler ağırlıktadır. Domuz bağırsağı veya sığır akciğerinden elde edilir.

Retikuloendotelyal sistemden elimine olur. Eliminasyonunun büyük kısmını heparinaz enzimi yapar. Vücutta heparinin çeşitli plazma proteinlerine bağlanması klirensini ve antikoagulan etkisini karmaşıklaştırır. Klinik takibi APTT ile yapılır. APTT değeri normalin 1.5-2.5 katı kadar olması istenilir. IV veya SC yolla uygulanır. SC uygulamalar cilt nekrozuna yol açtığı için çok önerilmezler.

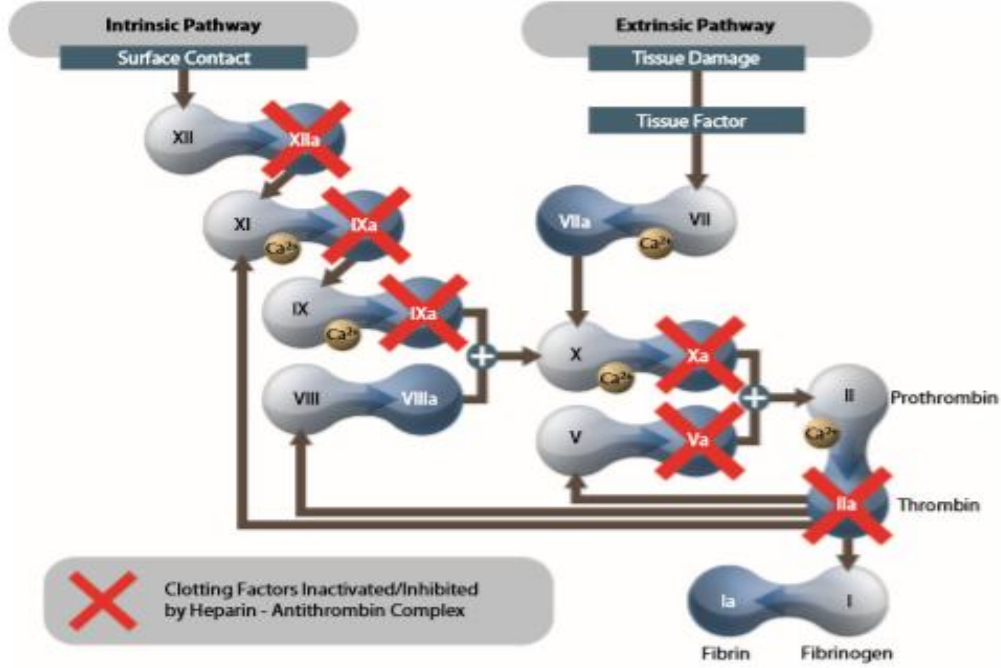
Heparin direnci tedavide ve takipte karşılaşılabileceğimiz önemli bir durumdur. İstenilen APTT değerine ulaşmak için 50.000 ü/gün heparin uygulaması gerekiyorsa heparin direncinden bahsedilir (93). İki farklı durum sözkonusudur; 1. laboratuvar direnci 2. klinik direnç.

Heparin miktarı yeterli olmasına rağmen APTT artmıyorsa laboratuvar direnci sözkonusudur. Bu durum en çok kronik böbrek yetmezliğinde, koagülasyon bozukluğu olanlarda ve bilhassa AT-3 eksikliği olanlarda görülür. İlaveten infektif endokardit, kardiyak şok, disemine intravasküler koagülopati, siroz, intrakardiyak trombus olanlarda da direnç görülebilir. Laboratuvar direnci olan bu hastalar da TDP ve AT-3 konsantreleri tedavide kullanılabilir (94).

Diğer durumda ise yeterli heparin verilip, uygun APTT seviyesine ulaşılmasına rağmen hastanın kliniğinde düzelme olmayıp yeni trombus oluşumuna eğilimli olabilir. Bu duruma klinik direnç denilir. Heparin-AT-3 kompleksinin organize trombus içine

penetre olamaması nedeniyle heparin etkisiz kalır. Klinik direnci olan hastalarda mutlaka malignite ve antifosfolipid sendromu irdelenmelidir.

Kanama, heparinin indüklediği trombositopeni, osteoporoz, heparine bağlı cilt nekrozu ve hipoadosteronizm heparinin başlıca yan etkileridir.



Şekil 2.4. Heparin-AT-3 kompleksinin pıhtılaşma faktörlerine etkisi

2.5.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

Ortalama molekül ağırlığı 5000 Dalton' dur, standart heparinin depolimerizasyonu ile elde edilir. Unfraksiyone heparinin etkilerini artırmak ve yan etkilerini azaltmak üzere geliştirilmiştir. Yapısı gereği plazma proteinlerine ve hücrelere daha az bağlanır. Biyoyararlanımı % 92' dir. SC olarak uygulanırlar. Unfraksiyone heparin ile karşılaştırıldığında uygulanan doza yanıt daha nettir. Kanama eğilimini unfraksiyone heparine nisbeten daha az artırır ve daha fazla antikoagülan etki gösterir.

Çoğunluğu böbreklerden elimine olur. Tedavi çalışmaları göstermiştir ki LMWH UH' e nisbeten daha iyi trombüs rezolasyonu sağlamakta ve daha az kanama komplikasyonuna neden olmaktadır (95). Uzun dönem antikoagülan tedavilerde DMAH VKA' i kadar etkili bulunmuşlardır (96).

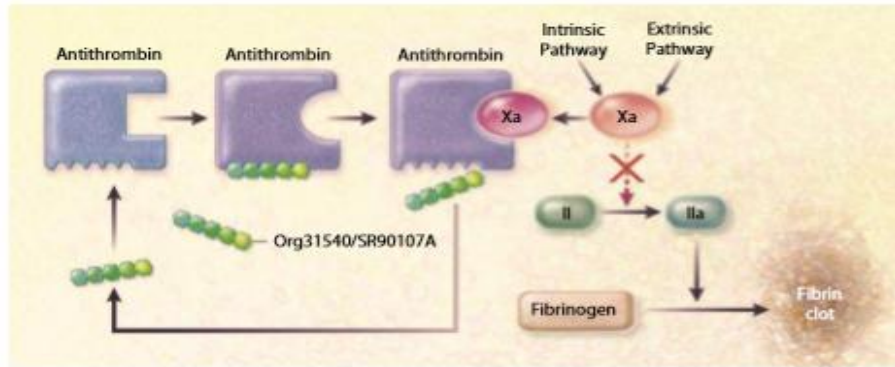
Tablo 2.20. LMWH ve SH Mukayesesi (97)

	SH	DMAH
Biyoyararlanım (%)	25-30	90-95
Plazma yarı ömrü	Kısa	Uzun
Trombositlere etki	++	+/-
Hemostaza etki	++	+/-
Osteoporoz	++	+/-
Trombositopeni	++	+

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, **SH:** Standart heparin

2.5.3. Fondaparinux

Fondaparinux faktör Xa inhibisyonu yapan küçük bir pentasakkarittir. AT-3 tarafından f Xa inhibisyonuna aracılık eder. Trombini inhibe etmez. SC uygulanır. Plazma proteinlerine bağlanmadığı için pıhtılaşma izlemine gerek yoktur. Fondaparinux plateletlerle ve platelet kaynaklı f4 ile etkileşimi yoktur. Dolayısıyla heparinin indüklediği trombositopeni gelişme olasılığı olmadığı kabul edilir. LMWH ile mukayese edildiğinde f Xa antagonizmi 7 kat daha güçlüdür. Bilinen bir antidotu yoktur.



Şekil 2.5. Fondaparinux etki mekanizması (98)

2.5.4. Direkt Trombin İnhibitörleri

Direkt trombin inhibitörleri trombin molekülü ile birleşip trombinin yeni pıhtı üretme ihtimalini ortadan kaldırırlar. HIT gelişen ve antikoagülasyon ihtiyacı olan hastalarda kullanılırlar. Lepirudin, argatroban ve bivalirudin kullanımda olan moleküllerdir.

2.5.4.1. Lepirudin

Sülüğün tükrük bezinden alınan hirudinin rekombinant türevidir. Trombine irreversible bağlanır, spesifik antidotu yoktur. Böbreklerden elimine edilir. Hirudin bilinen en güçlü direkt trombin inhibitörüdür. HIT gelişen ve antikoagülasyon gereken hastalarda kullanılır. En önemli yan etkileri kanama ve anaflaksidir.

2.5.4.2. Argatroban

L-arjinin yapısında sentetik bir moleküldür. Trombinin katalitik bölgesine reversible bağlanır. HIT tedavi ve profilaksisinde kullanılabilir. Karaciğerde metabolize edilir.

2.5.4.3. Bivalurudin

Lepirudin türevidir, benzer etki mekanizmasına sahiptir. Böbreklerden metabolize edilir. Özellikle HIT öyküsü olan kalp cerrahisi ve koroner peruktan girişimler yapılacak olan hastalarda heparinin alternatifidir. Antidotunun olmaması en önemli dezavantajıdır.

2.5.5. Vitamin K Antagonistleri

Ülkemizde kullanılan temel vitamin K antagonisti warfarindir. Warfarin vit K bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin (f2, f7, f9, f10, protein C, protein S) üretimini engeller. Protein C ve protein S antikoagülan etki gösteren moleküllerdir, bunların üretiminin azalması ilk etapta prokoagülan bir ortam oluşturur. Dolayısıyla hasta coumadinize edilirken ilk 36-72 saat heparin şemsiyesi altında coumadin başlanılır. Heparin tedavisi olmadan başlanılan warfarin tedavisi kabul edilemez rekürren tromboembolik komplikasyonlara neden olur (99).

Warfarinin etkisi indirekt olduğundan var olan trombüs üzerine etkisi yoktur. Warfarinin vitamin K bağımlı pıhtılaşma faktörleri üzerine olan etkisini monitorize etmek gereklidir. Warfarin tedavisinin takip ve kontrolünde INR kullanılır.

Warfarinin terapatik aralığı dardır, aktivitesi birçok ilaç ve besinden etkilenir dolayısıyla takipte dikkatli monitörizasyon gerekir.

Koagülasyon bozukluğu, gebelik, kontrolsüz hipertansiyon, demans, psikoz, madde bağımlılığı gibi durumlarda warfarin tedavisinin kontrendike olabileceği unutulmamalıdır.

Kanama, teratojenite, osteoporoz, hepatotoksisite, cilt nekrozu başlıca yan etkileridir.

Warfarin karaciğerde metabolize olur. Ve metabolizması kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Birçok ilaçla etkileşimi vardır. Beslenme alışkanlıklarından etkilenir. Özellikle yoğun vitamin K1 içeren koyu yeşil yapraklı sebzeler (ıspanak, brokoli, kabak) ve yoğun vitamin K2 içeren yoğurt ve sakatatlar warfarinin biyoaktivitesini çok etkilerler.

Warfarinin doz aşımı olduğu zaman taze donmuş plazma ve K vitamini ile müdahale edilmektedir. Doz aşımalarında kanama durumuna ve INR seviyesine bakılarak antidot tedavi planlanır.

2.6. Yeni Nesil Oral Antikoagölanlar

Dozu iyi ayarlanmış warfarin' in VTE de klinik etkinliği yeterlidir. Uzun süreli warfarin kullanımı sıkı monitörizasyon gerektirmektedir. Warfarin kullanımındaki zorluklar yeni antikoagölan ajan arayışını getirmiştir. Hızlı etkili, oral kullanılabilen, güvenli, diğer ilaçlar ve gıdalarla etkileşimi minimal olan, sık laboratuvar izlemi gerektirmeyen, sık tedavi düzenlenmesi gerekmeyen yeni antikoagölan ilaçların arayışı devam etmektedir. Son 10 yılda yapılan çalışmalarla kullanıma giren ilaçlar faktör Xa veya trombini bloke ederek etkilerini gösterirler.

Tablo 2.21. Vitamin K antagonistlerinin zayıf yönleri

- Geç etki başlangıcı
- Zayıf farmakokinetik profil
- Sıkı monitörizasyon gerektirmesi
- Sık doz ayarlaması gerektirmesi
- Bireysel doz farklılığı
- Dar terapötik aralık
- Beslenme ile etkileşim
- İlaçlarla etkileşim
- Hasta uyum ve eğitimi gerektirmesi

Tablo 2.22. Yeni nesil oral antikoagülanların avantajları

- Gastrointestinal sistemden hızlı emilim
- Hızlı terapötik etki
- Monitörizasyon gerektirmemesi
- Doz düzenlenmesi gerektirmemesi
- Bireysel farklılıklar olmaması
- İlaçlarla etkileşimin minimal olması
- Besinlerle etkileşimin minimal olması
- Ciddi hasta eğitimi gerektirmemesi

Tablo 2.23. Yeni Nesil Oral Antikoagülanların Farmakolojik Özellikleri (100)

Özellik	Dabigatran etexilate	Rivaroksaban	Apiksaban
Hedef molekül	Trombin	Faktör Xa	Faktör Xa
Ön ilaç	Evet	Hayır	Hayır
Biyoyaralanım (%)	6	80	50
Pik zamanı (s)	2	3	3
Kullanım	günde 2	günde 1	günde 2
Yarılanma zamanı (s)	12-17	9-12	9-14
Renal atılım (%)	80	65	25
Antidot	Hayır	Hayır	Hayır
Diyalizle atılım	Evet	Hayır	Hayır

2.6.1. Klinik Çalışmalar

YOAK' lar ile ilgili yapılan klinik çalışmalar birbirlerine benzerdir. Çalışmalar çoğunlukla mevcutta kullanılan antikoagülanlarla mukayese esasına dayanmaktadır. Ve nadiren plasebo ile mukayese edilirler. Günümüzde ortopedi hastalarının profilaksi ve takibinde YOAK' ların kullanımı çalışılmaktadır.

RE-COVER, RE-COVER 2, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, AMPLIFY. Hokusai-VTE, RE-SONATE21, RE-MEDY 21, EINSTEINRxt22, AMPLIFY23 diye isimlendirilen birçok çalışma vardır.

Sonuç olarak bu çalışmalarda, akut VTE tedavisinde YOAK' ların varfarin tedavisine benzer etkinlikte oldukları hatta major kanamalar açısından daha güvenilir oldukları gösterilmiştir. Bugün için YOAK' ların varfarine alternatif ilaç olabileceğini söylemek mümkündür. YOAK' ların etkinliklerinin hızlı başlaması, yemeklerle belirgin bir etkileşime girmemeleri, monitörizasyon gerektirmemeleri nedeniyle birçok hastanın ve doktorun bu tedavilerden birini tercih etmesinin nedenidir.

YOAK' ların kullanımı sırasında bir koagülasyon parametresi monitörizasyonu ve buna göre bir doz ayarlanması gerektirmemesi büyük avantaj olmakla birlikte, bu ilaçların özgün antidotunun olmaması nedeniyle kanama gelişmesi durumunda büyük oranda sadece destek tedavisi uygulanabilir.

VTE profilaksisinde, erken tedavisinde ve uzun süreli antikoagülasyonunda varfarin alternatifi ilaç geliştirme süreci ve bu konuda ileri faz klinik çalışmaları sürmektedir. Varfarin alternatifi ilaçlar sabit dozda kullanılmakta ve laboratuvar takibi gerektirmemektedir. Ancak kanama komplikasyonunun tahmin edilememesi, kanama veya acil cerrahi durumunda kullanılmak üzere antidotlarının olmaması ve maliyet sorunu başta olmak üzere problemler devam etmektedir.

2.6.2. Antikoagülan Etkilerinin ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

2.6.2.1. Dabigatran

Dabigatran etexilate ön ilaçtır. Serum esterazı tarafından dabigatrana dönüştürülür (101). Eliminasyonunun % 80' i böbreklerdenidir. Hayati kanamalar açısından düşük dozda riski warfarinden az iken yüksek dozda warfarinle benzerdir. Yüksek dozda warfarine nisbeten daha fazla gastrointestinal sistem kanamasına neden

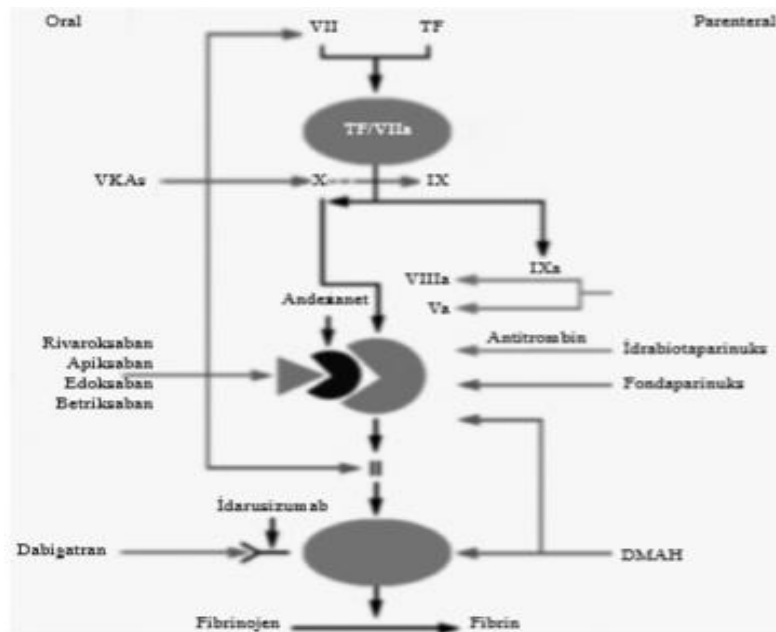
olurlar. Renal yetmezlikte kullanılmamalıdır. Plasma proteinlerine bağlanmadığı için kanama durumlarında hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılabilir. Idarucizumab , doğrudan trombin inhibisyonu yapan dabigatran için geliştirilmiş ve ABD’ de Ekim 2015’ de FDA onayı alan ilk antidottur (102).

2.6.2.2. Apixaban

Oral yolla alınır, emilimi hızlıdır, yarı ömrü 12 saattir. İlacın % 25’ i böbreklerden elimine edilir. Geri kalanı gaita ile atılır. Faktör Xa inhibitörüdür. Renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda diğer YOAK’ lara nisbeten daha güvenlidir. Andexanet faktör Xa inhibisyonu yapan apixaban ve rivaroxaban için antidot olarak geliştirilmiştir. Fakat andexanet hala FDA onayı almamıştır.

2.6.2.3. Rivaroxaban

Rivaroxaban hızlı etki başlangıçlı, oral alınan faktör Xa inhibitörüdür. Rivaroxabanın üçte biri böbreklerden elimşne edilirken, kalanı karaciğerden metabolize edilir. Hızlı etki başlangıçlı olduğu için parenteral antikoagülan tedavi şemsiyesine ihtiyaç yoktur. Rivaroxaban DVT tedavisinde ABD’ de ilk FDA onayı alan ajandır. Henüz kullanılabilen spesifik antidotu yoktur.



Şekil 2.6. YOAK’ lar için çalışılan antidotlar (103)

YOAK' lar hemorajik inme ve intrakranial kanama açısından kanama riskinde anlamlı azalma sağlamışlardır. Major kanama açısından warfarine nisbeten anlamlı bir artışa neden olmamışlardır.

Bu hali ile eldeki veriler ışığında YOAK' lar arasından hasta özelliklerine göre ilaç seçimi yapılabilir.

- Uyum problemi olan hastalarda günde tek doz rivaroxaban kullanılabilir.
- Koroner arter hastalığı ve MI hikayesi olan hastalarda dabigatrandan uzak durmak gerekir.
- Gastrointestinal kanama riski olanlarda apixaban iyi bir tercihtir.
- Kreatin klerensi 15ml/dk altında olanlarda YOAK' lar kullanılmamalıdır.

2.7. DVT Tedavisi

Akut DVT ile başvuran hastaların çoğunluğu sadece antikoagülan ajanlarla tedavi edilmektedir. Erken antikoagülasyon trombüsün büyümesini önler, emboli riskini azaltır, erken ve/veya geç rekürrensi azaltır. Uzun dönem antikoagülasyon rekürrensi azaltır.

Barrit ve Jordan tarafından yapılan çalışmada heparin şemsiyesi altında başlanılıp devam edilen VKA tedavisinin ölümcül ve ölümcül olmayan tekrarlayan pulmoner emboli riskini azalttığını tesbit etmişlerdir (104).

VTE çalışmaları göstermiştir ki tüm DVT' ler aynı klinik tablo ile seyretmezler. DVT' nin lokasyonu, hastanın komorbiditesi ve risk faktörleri ve hastanın klinik durumu VTE tedavi önerilerini etkilemektedir. Birçok çalışmada erken dönemde DMAH verilmesinin potansiyel yararlarından bahsedilmiştir. Yeni antikoagülanların gelişimi ile beraber farklı hasta gruplarında farklı tedavi protokolleri tanımlanmaya başlanmıştır. İliofemoral DVT' si olan hastalarda trombüs giderici tedaviler baskın olarak ön planda düşünülmektedirler.

Akut DVT' li hastalar mümkün olduğunca evde tedavi edilmelidir. Bazı riskli hastaların hospitalize edilmesi gerekmektedir (105). Hospitalize edilmesi gereken hastalar (106);

- Masif trombüs yükü olan hastalar
- Semptomatik PE' si olan hastalar
- Kanama riski yüksek olan hastalar
- Aktif kanaması olanlar
- Yeni cerrahi geçirenler
- İlerlemiş karaciğer hastalığı olanlar
- Çocuklar
- 45 kg dan zayıf,100 kg dan kilolu olanlar
- Komplikasyonlu hamileler
- Ek medikal sorunları olanlar
- Vena cerula/alba dolens kliniğinde olanlar

2.7.1. Temel Antikoagülasyon

DVT tedavisinin temeli antikoagülasyondur. Amaç trombüsün ilerlemesini, yeni trombüs oluşumunu, PE' yi ve geç dönem komplikasyonları önlemektir. Öncelikli olarak tedaviye SH veya DMAH ile başlamak gerekir. Birlikte VKA' i verilmelidir. En az beş gün heparin tedavisi verildikten sonra iki defa yapılan INR değeri 2-3 arasında tesbit edilirse heparin kesilip tedaviye VKA' i ile devam etmek gerekir. Hedef INR değeri 2.5 olmalıdır (107).

Klinik olasılığı yüksek muhtemel DVT olan hastalara tetkik sonuçları çıkmadan VTE tedavisi başlanılmalıdır.

Standart tedavi düşünölen hastalarda bu öneriler uygulanır. Fakat YOAK çalışmaları sonrasında ACCP 2016 kılavuzunda yeni VTE tedavi önerileri düzenlemişlerdir (108). Bu öneriler Tablo 2.24’de gösterilmiştir.

Tablo 2.24. ACCP 2016 VTE için antitrombotik tedavi özeti: Öneriler ve güncellemeler (109)

ÖNERİLER	GRADE
Antikoagölan seçimi	
Malignite olmaksızın proksimal DVT ve/veya PE olan hastalar 3 ay süre ile YOAK veya VKA almalıdırlar.	1B
Malignite olmaksızın VTE’i olan hastalarda 3 aylık tedavide YOAK’ lar VKA’lerine tercih edilmelidirler.	2B
Malignite olan hastalarda 3 ay süre ile DMAH kullanılmalıdır, YOAK veya VKA’lerine tercih edilirler.	2C
Tedavi süresi	
Provake olmuş VTE’ ler üç ay süre ile tedavi almalıdırlar	1B
Unprovake proksimal VTE’ lerde kanama riski düşük ise uzatılmış tedavi almalıdırlar.	2B
Unprovake proksimal VTE’ lerde kanama riski yüksek ise 3 ay süre ile tedavi almalıdırlar.	1B
Unprovake proksimal VTE’ lerde antikoagölanlar kesildikten sonra kontrendike değilse aspirin alınmalıdır.	2B
İzole distal DVT tedavisi	
İzole distal DVT’ de ek risk faktörü yoksa 2 hafta sıkı doppler kontrolü yapılır.	2C
İzole proksimal DVT proksimale uzanım gösteriyorsa 3 ay süre ile YOAK veya VKA’ i ile tedavi edilir	1B
Rekürren VTE tedavisi	
YOAK veya VKA tedavisi altındayken tekrarlayan VTE oluyorsa bu ilaçlar kesilip en az bir ay süre ile DMAH verilir.	2C
DMAH tedavisi altında iken tekrarlayan VTE oluyorsa ilaç dozu dörtte bir veya üçte bir oranında artırılır	2C
Diğer öneriler	
Akut DVT’ li olan bacağı PTS’ u önlemek için kompresyon çorabı giyilmesi önerilir	2B

2.7.2. Antikoagülasyonun Süresi

Temel antikoagülasyon tedavisi tanımlandıktan sonra karar vermemiz gereken basamak antikoagülasyona ne kadar süre ile devam edileceğidir. Esasen yapılan çalışmalar uzatılmış antikoagülasyonun azalmış DVT rekürrensi ile birlikte olduğunu ifade etmektedirler. Fakat bu durum daima artmış olan kanama riski ile dengelenmelidir.

2.7.2.1. Üç Ay ve/veya Altı Aylık Kullanım

Eğer hastanın trombofili gibi bir risk faktörü yoksa 3-6 aylık tedavi sonrasında antikoagülan kesilmelidir. Fakat tedavi kesildikten sonra rekürrens ihtimali fazladır. Ve rekürrenslere bağlı PTS şiddeti artmaktadır. Rekürrens için risk faktörleri tablo: 25' te belirtilmiştir.

Tablo 2.25. DVT Rekürrens Risk Faktörleri (110)

Risk faktörü	Tekrarlama riski
Geçici risk faktörü	% 3-5 yıl
Cerrahi olmayan geçici risk faktörü	% 15-5 yıl
İdiopatik veya gösterilmiş trombofili	% 30-5 yıl
Kanser	% 15 her yıl için
İzole distal DVT	Üstteki tüm oranlarda % 50 azalma
İdiopatik DVT	Üstteki tüm oranlarda %50 artma

3-6 aylık tedavi sonrası koagülasyonun devamına risk faktörleri değerlendirilerek karar verilmelidir. Dikkate alınması gereken diğer iki faktörde cinsiyet ve D-dimer yüksekliğidir. Erkek hastalarda rekürrens ihtimali %75 daha fazladır (111). Tedavi kesildikten bir ay sonra bakılan D-dimer de yükseklik varsa rekürrens riski iki kat artar (112). Tedavi süreleri ve risk faktörleri ile ilgili Ulusal Tedavi Kılavuzu 2016' da aşağıdaki tablo tanımlanmıştır (113).

Tablo 2.26. DVT rekürrens risk faktörleri ve tedavi süreleri

Proksimal DVT - cerrahi geçici risk faktörü	3-6 ay tedavi	Çok güçlü öneri
Proksimal DVT - cerrahi olmayan geçici risk faktörü	Kanama riski düşük: 3-6 ay tedavi	Güçlü öneri
Proksimal DVT - cerrahi olmayan geçici risk faktörü	Kanama riski yüksek: 3 ay tedavi	Çok güçlü öneri
Trombofili veya idiopatik proksimal DVT - hafif veya orta kanama riski	Uzatılmış tedavi	Güçlü öneri (Not: Erkek hasta ve pozitif D-dimer destekleyicidir)
Trombofili veya idiopatik proksimal DVT - ciddi kanama riski	Üç ay tedavi	Çok güçlü öneri
Tekrarlayan VTE - düşük kanama riski	Uzatılmış tedavi	Çok güçlü öneri
Tekrarlayan VTE - orta derece kanama riski	Uzatılmış tedavi	Güçlü öneri
Tekrarlayan VTE - ciddi derece kanama riski	Üç ay tedavi	Güçlü öneri
Aktif kanser - yüksek kanama riski yok	Uzatılmış tedavi	Çok güçlü öneri
Aktif kanser - yüksek kanama riski	Uzatılmış tedavi	Zayıf öneri

2.7.2.2. Uzatılmış Tedavi ve Süresiz Kullanım

Uzatılmış tedavi ile ilgili öneriler Ulusal Tedavi Kılavuzu 2016' dan alınmıştır

(114).

- Venöz tromboemboli tedavisinin başlangıç döneminde kullanılan yeni nesil oral antikoagülan veya vitamin K antagonisti, uzatılmış tedavide kullanılmaya devam edilebilir. (Güçlü öneri)
- Uzatılmış tedavide yeni nesil oral antikoagülanlar veya vitamin K antagonistleri tedavide kullanılabilir. Antikoagülan ilaç seçiminde her hasta için bireysel faktörler göz önüne alınarak karar verilmelidir. (Güçlü öneri)
- Uzatılmış tedavide ASA hiç tedavi yapılmamasına tercih edilmelidir. (Güçlü öneri)

2.7.3. Rekürren DVT

Schulman ve arkadaşları (115), 480 DVT rekürrensi görülen hastada 6 aylık tedavi alanlarla uzatılmış tedavi alanları mukayese etmişlerdir. Takipte kısa süreli tedavi alanlarda % 21 rekürrens görülmesine karşılık uzatılmış tedavi alanlarda rekürrens % 3

tespit edilmiştir. Beraberinde süresiz tedavi alanlarda majör kanama % 9 iken kısa süreli tedavi alanlarda bu oran % 3 tesbit edilmiştir.

DVT rekürrensi açısından hastanın rekürrens risk faktörleri, yeni nesil tedavi seçenekleri bir bütün olarak değerlendirilmelidir.

2.7.4. DVT ve Malignite

Maligniteli hastalarda VTE sık görülmektedir. Bu hasta grubunda DMAH kullanımının VKA'lerine üstün olduğuna dair çalışmalar vardır (116). 2008 Ulusal Tedavi Kılavuzunda malignite ve DVT ile ilgili öneriler aşağıda ki gibi tanımlanmıştır (117);

- Derin ven trombozu gelişen kanser olgularında uzun dönem antikoagülan tedavinin ilk 3-6 aylık kısmında DMAH tedavisi önerilir. (Kanıt düzeyi A)
- Bu hastalarda sonrasında varfarin veya DMAH ile süresiz veya kanser ortadan kalkana kadar süren bir antikoagülan tedavi önerilir. (Kanıt düzeyi B)

YOAK' lar ve malignite ile ilgili HOKUSAI-VTE çalışması yapılmıştır. Edoxaban VTE yenilenmesi ve VTE ile bağlantılı ölüm açısından varfarinden daha etkili bulunmuştur (118). Fakat kanserli hastalarda DMAH kullanılmadığı durumlarda YOAK ve VKA' leri arasında seçim yapabilecek herhangi bir kanıt yoktur.

2016 Ulusal Tedavi Kılavuzunda; kanser ile birlikte ortaya çıkan DVT ve PE olgularında DMAH ile tedavi VKA ve YOAK' lara tercih edilmelidir (güçlü öneri), şeklinde öneride bulunulmuştur.

2.7.5. Dereceli Kompresyon Çorapları

ACCP 2016 VTE tedavi kılavuzuna göre kompresyon çoraplarını giymek akut ve kronik dönemde semptomların gerilemesi için destekleyicidir. Fakat son yapılan geniş çaplı çok merkezli plasebo kontrollü çalışmalarda kompresyon çorabı

kullanmanın PTS sıklığını ve şiddetini azaltmadığı görülmüştür (119). ACCP tarafından artık PTS için kompresyon çorabı giyilmesi önerilmemektedir.

2.7.6. İntermitant Pnömotik Kompresyon

Farmakolojik olmayan VTE profilaksisi yöntemleri kanama riskini artırmadığı için sıkça gündeme gelmektedirler. Kesin bir kontrendike durum yoksa IPC gibi kompresyon çorapları gibi mekanik profilaksi yöntemleri erken dönemde önerilmektedir. Özellikle düşük risk grubundan hastalarda; 40 yaş altı ve ek VTE risk faktörü olmayan hastalarda tek profilaksi yöntemi olarak önerilmektedirler.

Genel cerrahi hastalarında yapılan çalışmalar göstermişlerdir ki; düşük risk grubundan hastalarda IPC DMAH kadar VTE açısından hastaları koruyucudur (120). Fakat yüksek VTE risk grubunda olan hastalarda tek başına mekanik VTE profilaksi yöntemleri yeterli değildir ve önerilmemektedir.

2.7.7. Heparinin Tetiklediği Trombositopeni

Heparinin tetiklediği trombositopeni, heparin ilişkili trombositopeni ve beyaz trombüs sendromu olarak bilinmektedir. Bu durum immün kökenli (IgG) bir koagülopatidir ve bir ilaç yan etkisidir. En şiddetli formu trombositopeni üzerine trombojenik eğilim oluşmasıdır, HITT şeklinde ifade edilir (121). Sığırlardan elde edilen heparinde domuzlardan elde edilen heparine kıyasla daha fazla HIT oluşur. Doz ilişkili değildir. Daha öncesinde heparin maruziyeti olmayan hastalarda IgG yaklaşık maruziyetten 5-10 gün sonra oluşur. Fakat daha önce heparin maruziyeti varsa ve heparin yapılı yapılmaz trombositopeni oluşuyorsa HIT' ten şüphelenmek gerekir.

Çalışmalar göstermişlerdir ki; serolojik olarak HIT tesbit edilen hastaların % 38-50' sinde bir ay içerisinde HITT gelişmektedir (122). HIT kanamadan ziyade trombojenik komplikasyonları olan bir durumdur. Cerrahi geçirecek olan hastalar

medikal hastalıkları olan hastalardan daha fazla risk altındadırlar. Ortopedik cerrahi hastaları ve koroner by-pass hastaları en riskli gruptur.

HIT tehlikeli bir protrombotik durumdur, hayatı ve/veya ekstremiteleri tehdit eden trombüslere neden olurlar. Genellikle HIT VTE şeklinde görülmesine rağmen arteriel tromboembolide oluştururlar. Tüm vasküler yatakta akut iskemi oluşturabilen trombüslere meydana gelebilir. Heparine bağlı cilt nekrozları gelişebilir.

HIT tanısı klinik kriterlere dayanır. Heparin tedavisi altında trombositopeni gelişmesi ve laboratuvarında HIT antibodylerinin görülmesi tanı için önemlidir. Trombosit sayısının tedavi başlangıcına göre yarıya inmesi veya 150.000 altına inmesi tanı için önemlidir.

HIT kliniği gözlemlendiğinde tüm heparin türevleri ve coumadin deriveleri tedaviden çıkarılmalıdır. Bazı hastalarda ilerleyici trombüs ve venöz gangren görülebilir. HIT' te trombin ve protein C önemli rol oynarlar. Coumadin ve türevleri protein C seviyesini azaltırlar. Azalan protein C hızlıca trombin artışına neden olur. Ve bu durum cilt nekrozuna kadar ilerler.

Lepirudin, bivaluridin, argatroban, danaparoid, fondaparinux başlıca tedavi seçenekleridir. Coumadin ve türevleri HIT tedavisinde kesin kontrendikedir.

2.7.8. Girişimsel Tedavi Yöntemleri

Femoropopliteal ve distal tutulumlarda sadece antikoagulan tedavi ile % 90 oranlarında rekanalizasyon hedeflerine ulaşılabilir.

Distal etkilenmelerde tama yakın rekanalizasyon gelişimi ile post-trombotik sendrom görülme sıklığı oldukça düşük iken, proksimal tutulumlarda ve özellikle iliyak ve ana femoral ven tutulumlarında rekanalizasyon tam gelişmemekte ve post-trombotik sendrom daha sıklıkla görülmektedir. Proksimal tutulumlarda sadece antikoagulan uygulamaları ile tedavi hedeflerinin ancak üçte birine ulaşılabilir.

Tam rekanalizasyonun elde edilemediği DVT olgularında kalan pıhtı yaklaşık 1-3ay içerisinde fibröz doku haline gelmekte ve bu bölgede kollateraller gelişmektedir.

Bu patolojik süreç, post-trombotik sendrom gelişiminin temelini oluşturmaktadır. Fibröz doku gelişimi meydana gelmeden, ilk iki haftalık akut dönem içerisinde uygulanacak trombolitik tedavilerin etkili olması söz konusu iken, daha ileri dönemlerde başarı şansı pek yoktur (123).

Proksimal DVT' lerde posttrombotik sendrom gelişme olasılığı % 30-50 arasındadır. PTS DVT sonrası yaşam kalitesini ileri derecede bozmaktadır. PTS gelişen hastaların % 5-10' u arasında venöz ülser gelişmektedir. İliofemoral DVT' si olan hastalarda girişimsel tedavi ile yaşam kalitesi artmaktadır (124). Yeni yayınlanan ATTRACT çalışması göstermiştir ki; erken trombüs giderilmesi DVT' nin erken dönem problemlerini azaltmakta ve PTS şiddetini ileri derecede azaltmaktadır (125).

Proksimal venlerde olan tıkanıklık distal ven kapaklarında yetmezliğe neden olmaktadır. 90 gün içerisinde venlerde spontan lizis gelişirse kapak fonksiyonları hastaların birçoğunda geri kazanılmaktadır (126). Girişimsel tedavi yapılan DVT hastalarında venöz kapak fonksiyonlarının geri kazanılma oranının yalnızca medikal tedavi verilen hastalardan daha yüksek olduğu Killewich ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (127).

2.7.8.1. Kateter Aracılı Tromboliz

Kateter aracılı tromboliz işlemleri 1980 den itibaren yapılmaktadır. Tedaviye eklenen girişimsel yöntemler tedavi süresini azaltmakta, daha kısa sürede trombüs çözünmesine olanak sağlamakta, verilen plasminojen aktivatör miktarını azaltmakta, trombüs uzaklaştırılmasında ve DVT tedavisinde başarı sağlamaktadır. Girişimsel teknikler posttrombotik sendromu azaltmakta ve yaşam kalitesini arttırmaktadırlar (128).

Kateter aracılı tromboliz işlemi posttrombotik sendrom oluşum riskinde mutlak bir azalma sağlamaktadır. DVT' nin standart medikal tedavisinde mevcut trombüsün ilerlemesi önlenmektedir. Fakat gelişmiş trombüsün lizisi mümkün olamamaktadır. Bu nedenle posttrombotik sendrom gelişimini, venöz gangreni ve pulmoner emboli gibi riskleri azaltmakta yetersiz kalabilmektedir. Özellikle iliofemoral DVT' lerde medikal tedaviye rağmen spontan lizis ve total rekanalizasyon % 10' un altındadır ve fatal emboli ve posttrombotik sendrom riski distal DVT'lere göre çok yüksektir (129). Sistemik tromboliz ile mukayese edildiğinde daha az kanama riski ve daha fazla trombüse özgül tedavi olanağı girişimsel tedavilerde söz konusudur.

İliofemoral DVT' si olan hastalarda girişimsel tedavi yapılırken çoğunlukla ultrason kılavuzluğunda popliteal venden kateter girişi sağlanır. Popliteal ven tromboze ise tibial vendede girişim yapılabilmektedir. Kateter aracılı tromboliz yapılırken rutin vena kava filtresi kullanılması önerilmemektedir. Fakat vena kava içerisinde serbest yüzen trombüs varsa ve trombüs yükü fazla ise geçici ve/veya kalıcı vena kava filtreleri önerilmektedir. Tromboliz sonrasında venografi yapılır, venografide sebat eden stenoz tesbit edilirse balon dilatasyon ve stent implantasyonu venöz drenaja katkı sağlamaktadır.

2.7.8.2. Farmakomekanik Tromboliz

Kateter aracılı tromboliz işleminin yüz güldüren sonuçları olmasına rağmen tedavi süresinin uzun olması, yoğun bakım kalış süresinin uzun olması, hastane yatışının uzun olması; farmakomekanik tromboliz işlemi ile mukayese edilince başlıca yetersizlikleridir.

Farmakomekanik tromboliz işlemlerinde jel kıvamında olan ve/veya jel kıvamına getirilen trombüsün aspire edilme olanağında vardır.

İzole segmental farmakomekanik tromboliz ve reolitik tromboliz işlemlerinde farmakomekanik tromboliz yöntemleridir.

2.7.8.3. Ultrason Dalgaları ile Hızlandırılmış Tromboliz

Bu yöntem ile plasminojen aktivatör infuzyonu yapılırken aynı zamanda ultrasound dalgalarının trombus üzerine olan etkilerinden faydalanılmaktadır (130). Ultrason dalgaları fibrin sitratlarını birbirinden ayırır, trombus yüzeyini plasminojenin daha efektif etki edebileceği şekilde genişletir.

Yapılan iki randomize çalışmada tek başına antikoagulan tedavi alan iliofemoral DVT'li hastalarla UDHT yapılan iliofemoral DVT' li hastalar mukayese edilmiştir (131). Bu çalışmalara istinaden UDHT yapılan hastalarda venöz sistem fonksiyonlarının daha sağlıklı ve venöz kapakların daha patent olduğu görülmüştür.

Baekgaard ve arkadaşları farmakomekanik tromboliz yaptıkları hastaları 6 yıl boyunca takip etmişler ve hastalarının % 82' sinde patent venler ve normal venöz kapak fonksiyonları tesbit etmişlerdir (132).

2.7.9. Vena Kava Filtreleri

DVT hastalarının % 40'ında asemptomatik PE olduğu akciğer görüntülemelerinde tesbit edilmiştir (133). PE' lerin büyük çoğunluğu alt ekstremitte venlerinden kaynaklanmaktadır.

DVT ve PE hastalarının çoğunluğu antikoagulan ajanlarla etkili bir şekilde tedavi edilmektedir. Fakat bazı hastalarda PE' i önlemek için ek girişimler yapmak gerekmektedir. Alt ekstremitte derin venlerinden pulmoner arterlere trombus geçişini önlemek için birçok çalışma yapılmıştır.

1868' de Trousseau tarafından vena kava inferiorun cerrahi olarak bloke edilmesinin ölümcül PE' leri önleyeceği ifade edilmiştir (134). Homans tarafından

femoral venlerin blokajında aynı etkiyi sağlayabileceği savunulmuştur (135). Daha sonrasında vena kavaya plikasyon ve klipsleme denemeleri olmuştur

1967' de ilk endovaskuler aparat olan Mobin-Uddin filtresi geliştirilmiş ve kullanılmıştır.

Bu filtre juguler venden venöz cutdown yöntemi ile 27 Fr kateterle takılmaktaydı. Ve vena kava inferiorda sıklıkla tıkanıklığa neden olabilecek şekilde tasarlanmış idi. Devamında daha az vena kava tıkanıklığına neden olan Kimray-Greenfield filtresi tasarlandı. Zamanla filtrelerde daha az vena kava tıkanıklığına neden olacak şekilde, daha az makro ve mikro emboli geçişine neden olacak şekilde ve daha minimal invazif girişimle yerleştirilebilecek şekilde gelişmeler olmuştur.

PE' lerin yaklaşık olarak % 90' ı iliak venlerden ve alt ekstremitte derin venlerinden köken almaktadır. Fakat VKF' i takmadan önce PE'nin renal venlerden veya üst ekstremiteden kaynaklanmadığından emin olunmalıdır.

VKF yerleştirmenin erken dönem komplikasyonları; kanama, enfeksiyon, trombüs oluşumu, filtrenin göçü veya embolizasyonu, filtre sitratlarında kopma, uygunsuz bölgeye yerleşim, pnömotoraks, hava embolisi, kılavuz tellere bağlı aritmi ve kontrast reaksiyonları şeklinde sıralanabilir.

VKF yerleştirmenin geç dönem komplikasyonları; artmış alt ekstremitte DVT riski, proksimal veya distal göç, ven duvarında penetrasyon ve vena kava oklüzyonu şeklinde sıralanabilir

Vena kava filtresi yerleştirmenin kesin, relatif ve profilaktik endikasyonları mevcuttur. Akut DVT ve/veya PE' si olan antikoagülasyonun kontrendike olduğu hastalarda, uygun ve yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan pulmoner embolisi olan hastalarda, akut DVT ve/veya PE dolayısıyla antikoagülan alan ve bu ajanlara bağlı komplikasyon oluşan hastalarda VKF yerleştirilmesi mutlak endikedir.

Tablo 2.27. VKF' si Uygulanması Önerilen Hasta Grupları (136)

-
- Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu proksimal DVT' li ve yüksek riskli hastalar
 - Antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan VTE' si olan hastalar
 - Tekrarlayan VTE' ye bağlı pulmoner hipertansiyon olgularında endarterektomi öncesi
 - Akut masif PE nedeniyle uygulanan embolektomi sonrası
 - Büyük travma ve kalça kırığı olan hastalar
 - Antikoagülan tedavi altında kanama komplikasyonu olan hastalar
-

Relatif ve profilaktik vena kava filtre uygulama endikasyonları gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle geçici VKF' lerinde artan teknoloji buna olanak sağlamaktadır. Pulmoner hipertansiyon, şiddetli solunum yetmezliği, travma hastaları, bariatrik hastalar, girişimsel DVT tedavileri ve serbest yüzen iliak ve vena kava trombüsleri VKF uygulamaları için relatif ve profilaktik endikasyonlardır (137).

Bakteriyemi ve netleştirilememiş şiddetli koagülopati olan hastalarda VKF uygulaması mutlak kontrendikedir. Yoğun vena kava trombüsü olan hastalarda da kullanımının faydadan ziyade zarar vericeği ifade edilmiştir.

2.7.10. Endovenöz Balon Anjioplasti ve Stent İmplantasyonu

Son gelişmeler göstermiştir ki; kronik venöz yetmezliğin önemli bir kısmının iliocaval bölgede ki venlerin trombojenik ve nontrombojenik tıkanıklığına ikincil olarak oluşmaktadır. Ve minimal invazif perkutan girişimlerle iliokaval subtotal ve total tıkanıklıklar tedavi edilebilmektedir. İliak ven tıkanıklıklarına yapılan girişimler sonrasında hastaların venöz ülser, venöz kladikasyon, ödem ve şişlik gibi şikayetlerinde anlamlı azalmalar sağlanabilmektedir.

İliokaval tıkanıklıklar doppler ultrasonla, venografi ile ve intravenöz ultrasonla teşhis edilebilmektedir. IVUS iliokaval tıkanıklıkların teşhisinde ve girişim strateji belirlenmesinde artık altın standart olarak kabul edilmektedir (138).

Alt ekstremite arteriel tıkanıklıklarda bir çok hastada balon dilatasyon yeterli olurken venöz tıkanıklıkta balon dilatasyon tek başına yeterli olmamakta ve erken restenoza neden olmaktadır. İliak ven tıkanıklıklarında balon dilatasyon sonrasında rutin venöz stent uygulanması önerilmektedir.

İliokaval tıkanıklıklara yapılan perkütan girişimlerde ideal girişim yolu olarak femoral ven önerilmektedir. Uygulanacak olan stentin damar boyutundan 2 mm daha geniş olması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda iliokaval kronik total oklüzyonların yaklaşık olarak % 85' inin rahat bir şekilde rekanalize edilebildiği gösterilmiştir (139).

İliak venöz stentleme iliak ven darlıkları ve kronik iliak ven tıkanıklıklarının tedavisinde standart tedavi protokolü haline geleceği düşünülmektedir. Venöz trombektomi artık sadece girişimsel işlemlerin başarısız olduğu durumlarda önerilmektedir.

2.7.11. Venöz Trombektomi

Mevcut deneyimler iliofemoral venöz trombektomi ile hastaların etkili ve güvenli bir şekilde tedavi edilebildiğini göstermiştir (140). Geniş çaplı, prospektif, randomize bir çalışmada hastalar 6 ay, 5yıl ve 10 yıllık takibe alınmışlardır. Ve bu çalışma göstermiştir ki; venöz trombektominin sonuçları sadece antikoagulan tedavi verilen hastalardan çok daha iyidir (141). DVT' nin akut semptomlarının azaltılmasında ve geç dönem oluşan posttrombotik semptomların önlenmesinde ACCP tarafından venöz trombektomi önerilmektedir.

Venöz trombektominin başarısı ile ilgili bir çok çalışma olmasına rağmen damar cerrahlarının çoğunluğu bu işlemi yapmaya karşı isteksiz durmaktadırlar. Venöz trombektomi tekniğinin arteryel embolektomi tekniğine çok benzer olduğunun anlaşılması dolayısıyla damar cerrahları bu tekniği daha fazla uygulamaya başlamışlardır.

Son yirmi yılda venöz trombektomi tekniği detaylandırılmış ve geliştirilmiştir. Cerrahi öncesi venografi, venöz trombektomi kateteri kullanımı, intraoperatif fluroskepi, iliak ven stenozuna müdahale, infraingiunal trombektomi, arterio-venöz fistül, postoperatif antikoagölasyon, kateter aracılı antikoagölasyon ve postoperatif aralıklı pnömotik kompresyon gibi tedaviler geliştirilmiş venöz trombektomiye eski tekniklere nazaran üstün kılmışlardır. Güncel venöz trombektominin teknik detayları preoperatif, intraoperatif ve postoperatif basamaklar için ayrı ayrı tanımlanmıştır.

Preoperatif

- İşlem öncesi detaylı trombofilik taraması
- Görüntüleme yöntemleri ile trombusun detaylı haritalanması
- İşlem öncesi heparinle birlikte antikoagölün tedavinin başlanması
- Vena kava balon ebatlarının temin edilmesi
- Ameliyat odasında floroskepi'nin hazırlanması
- Ototransfüzyon cihazının hazırlanması

İntraoperatif

- Genel anestezi tercih edilir
- Önce infraingiunal venöz trombektomi önerilir
- İnfraingiunal total açıklık sağlanamazsa posterior tibial venden de girişim yapılmalıdır
- Trombektomi esnasında anestezi ekibi tarafından PEEP sağlanmalıdır
- Trombektomi sonrasında intraoperatif venografi yapılmalıdır
- Altta yatan iliak darlık mevcutsa balon anjioplasti ve stent uygulanmalıdır
- Karşı bacak femoral arterden opere edilen femoral vene A-V fistül oluşturulmalıdır

Postoperatif

- Heparinle beraber antikoagölasyona devam edilmeli
- Her iki bacağıda aralıklı pnömatik kompresyon uygulanmalıdır.

Sonuç olarak akut dönemde iliofemoral DVT' si olan, trombolitik tedavi kontrendike olan hastalarda venöz trombektomi etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

2.8. Amaç

2013-2017 yılları arasında Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde İliofemoral Akut-Subakut Derin Ven Trombozu nedeniyle hospitalize edilen ve farmakomekanik tromboliz yöntemi ile tedavi edilen hastaların erken ve orta dönem sonuçlarının, uluslararası kabul gören yaşam kalite ölçekleri ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma retrospektif, kesitsel ve analitik bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Grubu

2013-2017 yılları arasında Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde İliofemoral Akut-Subakut Derin Ven Trombozu nedeniyle hospitalize edilen ve farmakomekanik tromboliz yöntemi ile tedavi edilen 40 hasta araştırma grubunu oluşturmaktadır.

3.3. Veri Toplama

2013-2017 yılları arasında Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde İliofemoral Akut-Subakut Derin Ven Trombozu nedeniyle hospitalize edilen ve farmakomekanik tromboliz yöntemi ile tedavi edilen hastaların takip bilgilerine ve telefon numaralarına hastane bilgi işlem sisteminden ulaşılmıştır. Tedavi edilmiş hastalara telefon ile aranmak suretiyle araştırma ile ilgili bilgi verilmiş ve tedavi sonrasında mevcut durumlarının yaşam kalite anketleri ile değerlendirilmesi amacıyla olgular kliniğimize davet edilmişlerdir.

Davetimize icabet eden olgularımıza araştırma ile ilgili tekrar bilgi verilmiş ve araştırma için sözel ve yazılı rızaları alınmıştır. Takibinde VEINES-QOL/Sym ölçeğinin kültürel adaptasyonu yapılmış olan anketindeki sorular, Villalte skalasında ki sorular ve değerlendirmeler olgularımıza sunuldu. Semptom ve bulgularla ilgili parametreler eksiksiz olarak dolduruldu.

3.4. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- Olgunun yatağa bağımlı olması ve hastane kontrolüne gelemeyecek durumda olması
- Olgunun vefat etmiş olması

- Olgunun araştırmaya katılmak istememesi
- Olguya ulaşılamaması
- Olgunun anket sorularını cevaplandıramayacak durumda olması
- 85 yaşından büyük olması
- 18 yaşından küçük olması

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi ve Analizi

Araştırmanın verileri SPSS 18.0 ile değerlendirilmiştir. Dağılımlar yüzde dağılım ve ortalamalar olarak verilmiştir. Betimsel analiz yöntemi ile veriler değerlendirilmiştir. Olgu sayısının sınırlı olması dolayısıyla ikili gruplar arasında ki karşılaştırmalar nonparametrik bir test olan Mann-Whithney U testi ile yapılmıştır.

3.6. Etik Kurul Onamı

Araştırmanın etik kurul onamı, 16.11.2017 tarihinde, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 40 olgu dahil edilmiştir. Olguların % 60' ı erkek, % 40' ı kadındır. Ve % 42,5' i erken dönem olguları, % 57,5' i orta dönem olguları oluşturmaktadır.

Tablo 4.1. VTE olgularının demografik özellikleri

değişkenler	f	%
yaş		
20-45	24	60
45-80	16	40
cinsiyet		
erkek	24	60
kadın	16	40
süre		
erken dönem	17	42,5
orta dönem	23	57,5
toplam	40	100

2013-2017 tarihleri arasında Erzincan Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde akut/subakut iliofemoral DVT dolayısıyla farmakomekanik tromboliz tedavisi yapılan 40 olgunun retrospektif erken ve orta dönem sonuçları incelenmiştir. FMTT son 1 yıl içerisinde yapılan hastalar erken dönem, 1 yıldan daha fazla süre geçen hastalar orta dönem olarak kabul edilmiştir.

Olgularımız VEINESS-QOL/Sym yaşam kalite ölçeği ve Villalte skalası ile değerlendirilmiştir. PTS oluşumu ve şiddeti, venöz ülser mevcudiyeti, bacaklar arası çap farkı değerlendirilmiştir.

VEINESS-QOL/Sym (Venöz yetmezliğin epidemiyolojik ve ekonomik çalışması: yaşam kalitesi/belirtiler ölçeği) venöz hastalıkların, semptomlar ve yaşam kalitesi üzerine etkisini hastanın bakış açısından değerlendirmek için geliştirilmiş 26 sorudan ve 8 bölümden oluşan özgün bir ölçektir. Bacakta ki sorunların günün hangi zamanında en fazla olduğu puanlamaya dâhil edilmez. Bu bölüm sadece tanımlayıcı

bilgi sağlar. Düşük skorlar, düşük yaşam kalitesi ile ilişkilidir. VEINESS-QOL/Sym bölümleri değerlendirilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta şikâyetleri

hasta şikayetleri	hergün		haftada birkaç kez		haftada bir kez		birkaç haftada bir		Hiç	
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
1- Bacaklarda dolgunluk	3	7,5	4	10	3	7,5	7	17,5	23	57,5
2- Bacaklarda ağrı	6	15	2	5	6	15	3	7,5	23	57,5
3- Şişkinlik	3	7,5	5	12,5	2	5	9	22,5	21	52,5
4- Gece krampları	1	2,5	1	2,5	5	12,5	5	12,5	28	70
5- Sıcaklık ya da yanma hissi	0	0	2	5	6	15	2	5	30	75
6- Bacaklarda huzursuzluk	3	7,5	3	7,5	6	15	4	10	24	60
7- Zonklama	1	2,5	2	5	1	2,5	1	2,5	35	87,5
8- Kaşıntı	1	2,5	2	5	4	10	4	10	29	72,5
9- Karıncalanma/batma hissi	4	10	3	7,5	4	10	3	7,5	26	65

VEINESS-QOL/Sym yaşam kalitesi ölçeğinde 1. bölümde olguların hastalık ilişkili şikâyetlerinin ne kadar sıklıkla yaşadıkları sorgulanmıştır. Olgularımızın % 87,5' inde zonklama şikâyeti hiç oluşmamıştır. En sık görülen şikâyette % 15' lik bir oranla bacaklarda ağrıdır. Olgularımızın büyük çoğunluğunda şikâyetler hiç görülmemektedir, bu yüksek yaşam kalitesi ile ilgilidir.

Tablo 4.3. Şikâyetlerin oluştuğu vakitler

	f	%
1- Uyandığında	0	0
2- Öğleyin	1	2,5
3- Günün sonunda	7	17,5
4- Gece boyunca	8	20
5- Günün herhangi bir zamanında	7	17,5
6- Hiçbir zaman	17	42,5

Olgularımızın % 42' si hastalık ilişkili şikâyetlerinin olmadığını ifade ettiler. Şikâyetleri olan grupta sabah şikâyeti olan hasta olmadığı ve % 20' lik bir oranla en fazla şikâyetin olduğu vakit gece olarak tespit edildi.

Tablo 4.4. Şikâyetlerin bir yıl öncesiyle mukayesesi

		f	%
1-	Bir yıl öncesinden çok daha iyi	28	70
2-	Bir yıl öncesinden biraz daha iyi	9	22,5
3-	Bir yıl öncesi ile aynı	1	2,5
4-	Bir yıl öncesinden biraz daha kötü	2	5
5-	Bir yıl öncesinden çok daha kötü	0	0
	Bir yıl önce herhangi bir bacak sorunu	0	0
6-	yoktu.		

Bu bölümde hastaların değerlendirilmesinde güçlükler oluştu. Çünkü 6 ay önce akut DVT dolayısıyla tedavi verilen hastaya bir yıl öncesi bacak şikâyetleri sorulduğunda genellikle 1 yıl öncesinde herhangi bir bacak probleminin olmadığını ifade ettiler. Bu bölümde soru olgulara daha çok DVT yaşadıkları akut/subakut dönem ile mukayese edecekleri şekilde yönlendirildi. Hastalığın yaşandığı evreden çok daha kötü durumda olan hiçbir hastamız yoktu. Hastaların % 70' i şu anda ki bacak sorunlarının hastalığın akut/subakut evresinden çok daha iyi olduğunu ifade ettiler.

Tablo 4.5. Günlük aktivitelerde kısıtlanma

Kısıtlanma	Çalışmıyorum		Evet, çok fazla engelliyor		Az engelliyor		Hayır hiç engellemiyor		
	f	%	f	%	f	%	f	%	
1-	İşteki günlük aktiviteler	10	25	2	5	17	42,5	11	27,5
2-	Evdeki günlük aktiviteler	6	15	5	12,5	14	35	15	37,5
3-	Uzun süre ayakta kalınan aktiviteler	4	10	7	17,5	12	30	17	42,5
4-	Uzun süre oturulması gereken aktiviteler	3	7,5	4	10	15	37,5	18	45

Günlük aktivitelerde varolan kısıtlanmalar değerlendirilince; hayır hiç etkilenmiyorum cevabını veren olgu sayısının diğer bölümlerde ki olumlu cevaplara nisbeten düşük olduğu görülmüştür. Aktivite kısıtlanması açısından olguların yaşam kalitesinde azalma tespit edilmiştir.

Tablo 4.6. Günlük aktivitelerde yaşanan sorunlar

	Evet		Hayır	
	f	%	f	%
1- İşte veya diğer aktivitelerde harcadığımız zaman azaldı mı?	17	42,5	23	57,5
2- İsteddiğinizden daha azını başardığınız oldu mu?	15	37,5	25	62,5
3- Aktivite çeşitliliğinizde azalma oldu mu?	19	47,5	21	52,5
4- İşte veya diğer aktivitelerde zorlanma oldu mu?	20	50	20	50

Tablo 4.6`da olguların günlük aktivitelerinde ki enerji seviyeleri, aktivitelerde zorlanmaları ve rutin yapageldikleri şeyleri yapıp/yapamamaları değerlendirilmiştir. Olguların % 62,5` inde rutin alışlagelen aktivitelerin yapılabilirdiği tespit edildi. Olguların % 50` sinin günlük aktiviteler esnasında zorlandığı tesbit edildi.

Tablo 4.7. Sosyal aktivitelerde kısıtlanma

	F	%
1- Hiç	23	57,5
2- Biraz	12	30
3- Orta	4	10
4- Oldukça çok	1	2,5
5- Aşırı	0	0

Tablo 34` te olguların ailesi ve arkadaşları ile olan sosyal ilişkilerde kısıtlanma yaşayıp/yaşamadıkları irdelendi. Olguların % 57` sinde sosyal aktivitelerinde herhangi bir kısıtlanma olmadığı gözlemlendi. Geçirilen hastalık sonrasında sosyal aktivitelerinde aşırı zorlanan olgu hiç yoktu. Hastalarımızın % 87,5` i hiç etkilenmemişti veya hafif etkilenmişti. Bu bulgular tedavi sonrasında yaşam kalitesinin yüksek skorlara sahip olduğunu gösterdi.

Tablo 4.8. Son bir ayda ne düzeyde bacak ağrısı görüldüğü

	f	%
1- Hiç	14	35
2- Çok hafif	9	22,5
3- Hafif	2	5
4- Orta	12	30
5- Şiddetli	2	5
6- Çokşiddetli	1	2,5

Hastalarımızın % 35' inde son bir ayda hiç bacak ağrısı yoktu. Sadece % 2,5' inde şiddetli bacak ağrısı olduğu tesbit edildi. Olguların % 92,5' inde hiç ağrı olmadığı, çok hafif ağrı olduğu, hafif ve orta şiddette ağrı olduğu saptandı. Bu bölümde de hastalarımızın yüksek yaşam kalite skoruna sahip olduğu görüldü.

Tablo 4.9. Hastalık ilişkili psiko-mental durum

	Her zaman		Çoğu zaman		Oldukça Bazen		Nadiren		Hiçbir zaman			
	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%		
Bacaklarınızın görüntüsü ile ilgili												
1- endişelendiniz mi?	0	0	1	2,5	1	2,5	4	10	8	20	26	65
2- Kendinizi gergin hissettiniz mi?	1	2,5	2	5	4	10	16	40	4	10	13	32,5
Aile ya da arkadaşlarınıza yük olduğunuzu												
3- hissettiniz mi?	0	0	2	5	2	5	10	25	5	12,5	21	52,5
4- Bir yerlere çarpmaktan endişelendiniz mi?	0	0	5	12,5	2	5	8	20	8	20	17	42,5
Bacağımızdaki yamru yumru görüntüler												
5- hakkında endişelendiniz mi?	0	0	1	2,5	1	2,5	3	7,5	5	12,5	30	75

Hastalık ilişkili psiko-mental durum değerlendirilmesinde en kötü yaşam kalitesini gösteren "her zaman" parametresine sadece bir soruda bir hasta tespit edildi. Olgularımızın ortalama % 53,5' inin yüksek yaşam kalitesi skoruna sahip olduğu görüldü.

Olgularımızda PTS mevcudiyetini ve var ise şiddetini değerlendirmek için olgularımız Villalte skalası ile değerlendirildi. Villalte skalası 3 ana başlıktan oluşmaktadır. Birinci bölümde bacakta dolgunluk, ağrı, kramp, kaşıntı ve parastezi semptomları irdelenir. İkinci bölümde pretibial ödem, endurasyon, hiperpigmentasyon, yeni venöz ektazi, kızarıklık ve kalf kompresyonu ile ağrı oluşması gibi bulgular değerlendirilir. Üçüncü bölümde ülser olup/olmadığına bakılır. Bulgular ve semptomlar 0' dan 3' e kadar puanlandırılır. 0; semptom veya bulgunun olmadığı, 1; hafif olduğu, 2: orta düzeyde olduğu, 3; şiddetli olduğu durumları ifade eder. Ülser mevcudiyeti tek başına 15 puandır. Toplam skor 5-9 arasında ise hafif düzeyde PTS, 10-14 arasında ise orta düzeyde PTS, 15' ten büyük ise şiddetli PTS şeklinde ifade edilir.

Tablo 4.10. Villalte skalası semptomlar

Semptom	yok		hafif		orta		şiddetli	
	f	%	f	%	f	%	f	%
1- Dolgunluk	25	62,5	8	20	6	15	1	2,5
2- Ağrı	33	82,5	3	7,5	4	10	0	0
3- Kramp	28	70	10	25	2	5	0	0
4- Kaşıntı	26	65	10	25	0	0	4	10
5- Uyuşukluk	33	82,5	6	15	1	2,5	0	0

Olgularımızın % 82,5' inde ağrı yoktu, yine % 82,5' inde uyuşukluk şikayeti yoktu. Şikayetin şiddetli düzeyde en fazla olduğu semptom % 10' luk oranla kaşıntı olarak tespit edildi. Olgularımızın ortalama % 72,5' i tüm şikayetlere ‘‘şikayet yok’’ şeklinde cevap verdiler.

Tablo 4.11. Villalte skalası bulgular

Bulgu	yok		hafif		orta		şiddetli	
	f	%	f	%	f	%	f	%
1- Ödem	27	67,5	11	27,5	1	2,5	1	2,5
2- Endurasyon	35	87,5	4	10	1	2,5	0	0
3- Hiperpigmentasyon	26	65	11	27,5	3	7,5	0	0
4- Venöz ektazi	34	85	5	12,5	1	2,5	0	0
5- Kızarıklık	28	70	12	30	0	0	0	0
6- Kalf kompresyonu ile ağrı	36	90	4	10	0	0	0	0

Olgularımızın sadece 1 tanesinde ödem şiddetli olarak değerlendirildi. Onun haricinde bulguların şiddetli seyrettiği başka olgumuz yoktu. Olgularımızın % 90' ında ağrı yoktu,% 87,5' inde endurasyon görülmedi, % 85' inde yeni venöz ektazi tespit edilmedi.

Olgularımızın hiçbirinde venöz ülser tespit edilmedi. Villalte skalası ile yapılan değerlendirme 40 olgunun 20' sinde PTS oluşumu gözlenmedi, 15' inde hafif düzeyde PTS oluşumu, 4' ünde orta düzeyde PTS oluşumu, 1' inde şiddetli düzeyde PTS oluşumu tespit edildi.

Tablo 4.12. Parametrelerin yaş aralığına göre analizi

	yaş	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	u	p
Semptomlar	20-45	24	22,98	551,5	132,5	0,097
	45-80	16	16,78	268,5		
	Total	40				
Kısıtlanma	20-45	24	23,33	560	124	0,058
	45-80	16	16,25	260		
	Total	40				
Aktivite	20-45	24	21,77	522,5	161,5	0,378
	45-80	16	18,59	297,5		
	Total	40				
Algılama	20-45	24	20,9	501,5	182,5	0,792
	45-80	16	19,91	318,5		
	Total	40				
Şikayetler	20-45	24	19,02	456,5	156,5	0,309
	45-80	16	22,72	363,5		
	Total	40				
Bulgular	20-45	24	20,02	480,5	180,5	0,739
	45-80	16	21,22	339,5		
	Total	40				
Erken dönem	20-45	24	22,13	531	153	0,258
Orta dönem	45-80	16	18,06	289		
Total	40					
Bir yıl öncesi ile mukayese	20-45	24	17,58	422	122	0,016
	45-80	16	24,88	398		
	Total	40				
Sosyal kısıtlanma	20-45	24	18,17	436	136	0,08
	45-80	16	24	384		
	Total	40				
Ağrı düzeyi	20-45	24	17,85	428,5	128,5	0,067
	45-80	16	24,47	391,5		
	Total	40				
Ülser varlığı	20-45	24	20,5	492	192	1
	45-80	16	20,5	328		
	Total	40				

VEINESS-QOL/Sym yaşam kalitesi ölçeğinin parametreleri, Villalte skalasının parametreleri ve olguların erken dönem-orta dönem oluşları istatistiksel olarak analiz edildi. Yaş aralıkları (20-45, 45-80) arasında anlamlı farklar olup/olmadığı sorgulandı. Yaş grupları arasında şikâyetlerin bir yıl öncesi ile mukayesesinde ($p < 0,05$) tesbit edildi, bu parametre açısından anlamlı fark görüldü.

Tablo 4.13. Parametrelerin Erken dönem-Orta dönem Oluşuna göre Analizi

	Süre	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	u	p
Semptomlar	erken dönem	17	18,65	317	164	0,383
	orta dönem	23	21,87	503		
	Total	40				
Kısıtlanma	erken dönem	17	19,21	326,5	173,5	0,543
	orta dönem	23	21,46	493,5		
	Total	40				
Aktivite	erken dönem	17	22	374	170	0,466
	orta dönem	23	19,39	446		
	Total	40				
Algılama	erken dönem	17	18,88	321	168	0,449
	orta dönem	23	21,7	499		
	Total	40				
Şikayetler	erken dönem	17	22,91	389,5	154,5	0,244
	orta dönem	23	18,72	430,5		
	Total	40				
Bulgular	erken dönem	17	20,35	346	193	0,943
	orta dönem	23	20,61	474		
	Total	40				
zaman	erken dönem	17	19,82	337	184	0,741
	orta dönem	23	21	483		
	Total	40				
Bir yıl öncesi ile mukayese	erken dönem	17	20,62	350,5	193,5	0,946
	orta dönem	23	20,41	469,5		
	Total	40				
Sosyal kısıtlanma	erken dönem	17	20,62	350,5	193,5	0,951
	orta dönem	23	20,41	469,5		
	Total	40				
Ağrı düzeyi	erken dönem	17	21,91	372,5	171,5	0,493
	orta dönem	23	19,46	447,5		
	Total	40				
Ülser varlığı	erken dönem	17	20,5	348,5	195,5	1
	orta dönem	23	20,5	471,5		
	Total	40				

VEINESS-QOL/Sym yaşam kalitesi ölçeğinin parametreleri ve Villalte skalasının parametreleri olguların erken dönem ve orta dönem oluşuna göre fark olup olmadığı istatistiksel olarak analiz edildi. Anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4.14. Parametrelerin Cinsiyete Göre Analizi

	cinsiyet	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	u	p
Semptomlar	erkek	24	20,35	488,5	188,5	0,922
	kadın	16	20,72	331,5		
	Total	40				
Kısıtlama	erkek	24	21,29	511	173	0,596
	kadın	16	19,31	309		
	Total	40				
Aktivite	erkek	24	18,9	453,5	153,5	0,266
	kadın	16	22,91	366,5		
	Total	40				
Algılama	erkek	24	22,19	532,5	151,5	0,26
	kadın	16	17,97	287,5		
	Total	40				
Şikayetler	erkek	24	19,73	473,5	173,5	0,596
	kadın	16	21,66	346,5		
	Total	40				
Bulgular	erkek	24	22,42	538	146	0,183
	kadın	16	17,63	282		
	Total	40				
Erken dönem	erkek	24	19,02	456,5	156,5	0,303
Orta dönem	kadın	16	22,72	363,5		
Total	40					
Bir yıl öncesi ile mukayese	erkek	24	21,21	509	175	0,599
	kadın	16	19,44	311		
	Total	40				
Sosyal kısıtlanma	erkek	24	21,13	507	177	0,64
	kadın	16	19,56	313		
	Total	40				
Ağrı düzeyi	erkek	24	20,02	480,5	180,5	0,741
	kadın	16	21,22	339,5		
	Total	40				
Ülser varlığı	erkek	24	20,5	492	192	1
	kadın	16	20,5	328		
	Total	40				

VEINESS-QOL/Sym yaşam kalitesi ölçeğinin parametreleri, Villalte skalasının parametreleri ve olguların erken dönem-orta dönem oluşları istatistiksel olarak analiz edildi. Parametreler arasında cinsiyete göre anlamlı farklılık tesbit edilmedi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız da temel hedefimiz akut/subakut iliofemoral DVT dolayısıyla farmakomekanik tromboliz tedavisi yaptığımız hastaların erken dönemde ve orta dönemde olan olgularını tedavi verdiğimiz hastalık ilişkili yaşam kaliteleri açısından değerlendirmek, geçirilmiş DVT ve tedavisi sonrasında hastalarımızda posttrombotik sendrom oluşup oluşmadığını ve eğer oluşmuşsa şiddetini tesbit etmektir.

Derin ven trombozu; koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıktan sonra 3. en sık görülen kardiyovasküler patolojidir. Birleşik Devletlerde her yıl 1000 kişinin 1' inde DVT oluşmaktadır. Günümüzde yaşlı nüfusun artması, uzun süreli seyahatlerin artması, obezitenin yaygınlaşması, oral kontraseptif kullanımının artması, hastane yatış sürelerinin uzaması ve sedanter yaşam tarzının daha sık görülmesi dolayısıyla derin ven trombozu insidansının artacağı düşünülmektedir.

2007 tarihinde Cohen AT ve arkadaşları tarafından 6 Avrupa ülkesinde yapılan çalışmalara göre; bu ülkelerde mevcut hal ile yarım milyon DVT vakası olduğu, bunların 300.000 kadarında pulmoner emboli olduğu ve 370.000 DVT ilişkili ölüm olduğu düşünülmektedir. Ve bu ölümlerin büyük çoğunluğunun önlenabilir nitelikte olduğu düşünülmektedir (142).

Birleşik Devletler Genel Cerrahi komitesi tarafından 2008 tarihinde pulmoner emboliyi en sık görülen önlenabilir ölüm nedeni olarak tanımlamışlardır (143).

Akut DVT kısa dönem ve uzun dönem anlamlı derecede mortaliteye ve morbitideye neden olan bir hastalıktır. Akut dönemde pulmoner emboli, plegmesia cerula/alba dolens ve paradoksal emboli gibi tablolar oluşabilmektedir. Rekürren DVT, posttrombotik sendrom ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon DVT' nin kronik dönemde oluşan komplikasyonlarıdır.

PE DVT' nin en korkulan komplikasyonudur. Tedavi verilmeyen DVT hastalarının % 50-60' ında PE oluşur ve bu hastaların % 25-30 arası mortal seyreder (144). VTE hastalarının % 30' unda PE ilk klinik manifestodur (145).

Plegmesia cerula dolens bacağın canlılığını tehdit eden acil bir klinik durumdur. Artan venöz ve interstisyel basınç bacağın arteriel dolaşımını baskılayıp iskemik bir tablo oluşturmaktadır.

DVT' nin uzun dönem komplikasyonlarından olan rekürren trombüs oluşumu sık görülmektedir. Rekürrens oranı yapılan çalışmalara göre %30' dan fazla görülmektedir (146). PTS DVT' nin tahrip edici bir diğer uzun dönem komplikasyonudur. Bu tabloda bacakta şişlik, ağrı, bacakta ağırlık hissi, bacakta güçsüzlük, staz dermatiti ve venöz ülser görülmektedir. Semptomatik ilk atak DVT' li hastalarda yeterli ve uygun antikoagülan tedaviye rağmen % 40 oranında posttrombotik sendrom oluşmaktadır (147). Rekürren ipsilateral DVT, PTS riskini altı kat artırmaktadır. DVT' nin anatomik yerleşim yeri PTS oluşumu ve şiddeti açısından önemlidir. Proksimal DVT' de PTS oluşum riski izole distal DVT' de varolan PTS oluşum riskinden daha fazladır.

DVT' nin ve PE' in birinci basamak tedavisi antikoagülan tedavidir. Masif PE ve masif bazı DVT' lerde trombolitik tedavide yapılabilmektedir. Akut faz DVT' lerde DMAH ve/veya SH tedaviye eklenebilmektedir. Genellikle heparin tedavisi ile vit-K antagonistleri beraberce tedaviye başlanılmakta ve hedef INR değerine ulaşıncaya kadar heparin kesilmektedir. Ayrıca yeni nesil oral antikoagülanlarda tedavide kullanılmaktadır. Kateter ile tromboliz, kateter eşliğinde trombektomi, farmakomekanik tromboliz, aspirasyon trombektomi, balon maserasyon, balon anjioplasti, stent implantasyonu ve cerrahi trombektomi diğer DVT tedavi seçenekleridir.

İliofemoral DVT' lerde sıklıkla posttrombotik sendrom oluşmaktadır. PTS patogenezi net olarak izah edilememiştir. İki önemli patolojik faktör; venöz drenajda

obstrüksiyon ve valvuler yetmezlik (venöz reflü), patogeneizde sorumlu bulunmaktadır. Her iki durumda venöz hipertansiyona neden olmaktadır.

PTS varlığını ve şiddetini klinik skorlama sistemleri ile tesbit edebilmekteyiz. Bunun için tanımlanan skalalar şunlardır; CEAP SINIFLAMASI, WIDMER, Venöz Klinik Şiddet Skorlaması(VCSS), Villalte Skalası, Ginsberg tanımlaması ve Brandjes skorlama sistemi. Bu klinik skorlamalar arasında karşılıklı yapılan çalışmalarda PTS teşhis ve derecelendirilmesinde en uygun skalanın Villalte skalası olduğu düşünülmektedir. Ve ayrıca yaşam kalite ölçekleri ile Villate skalasının beraber değerlendirilmesi PTS teşhisinde daha doğru sonuçlar sağlamaktadır (148). PTS' un en şiddetli formu venöz ülser ile seyreden formdur.

Tek başına antikoagülan tedavi trombolizis sağlamaz, trombüsün ilerlemesini durdurur ve rekürrens sıklığını azaltır. Reziduel trombüs varlığının venöz valflerin tahribatına neden olduğu ve kronik venöz hipertansiyon oluşturduğu ve bu etmenlerin PTS' a yol açtığı düşünülmektedir. Sistemik tromboliz erken dönemde anlamlı derecede trombüs rezulasyonunu sağlamaktadır. Fakat kabul edilemeyecek düzeyde yan etkilere neden olduğu için rutin klinik kullanımı önerilmemektedir (149).

Erken dönemde hızlı bir şekilde trombolizis sağlamanın valf harabiyetini azaltacağı, kronik venöz hipertansiyonu azaltacağı ve akebinde PTS insidansını azaltacağı düşünülmektedir. Endovaskuler trombolitik tedavilerde sistemik trombolitik tedaviye nisbeten daha az trombolitik ajanla daha efektif trombolizis sağlandığı tesbit edilmiştir. Endovasküler tedavi protokollerinin PTS oluşumu üzerinde ki etkileri irdelleyen geniş çaplı incelemeler mevcuttur. Bu çalışmalar eşliğinde araştırmamızı değerlendireceğiz.

PTS oluşumunda değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri mevcuttur. Değiştirilemeyen risk faktörleri; DVT' nin lokasyonu ve uzanımı, ipsilateral rekürren

DVT, öncesinde kronik venöz yetmezlik varlığı, ileri yaş, rezidüel venöz obstrüksiyon, cinsiyet, DVT' nin semptomatik/aseptomatik karakterde olması ve trombofili şeklinde sıralanabilir. Değiştirilebilir risk faktörleri; antikoagulan tedavi, obezite ve inflamasyon şeklinde sıralanabilir.

DVT' nin proksimal lokalizsyonda ve masif formda olması tedavi algoritmasını değiştirebilir. Bu durumda invazif tedavi modaliteleri gündeme gelmektedir. Düşük kanama riski olan masif proksimal akut DVT' lerde girişimsel ve cerrahi tedaviler AHA (American Heart Association) tarafından Grade B tedavi olarak önerilmektedir (150).

Aseptomatik DVT' lerde de PTS oluşmasına rağmen semptomatik DVT' lerde PTS oluşum riski daha fazladır.

1930' larda Bauer tarafından DVT hastaları taranmış ve bu hastalar geçirilen DVT' den 5 yıl sonra değerlendirilmiştir. Hastaların tamamında venöz yetmezlik mevcut iken % 20' sinde venöz ülser görülmüştür (151). Bu yüksek oranlar 1940' larda antikoagulan ajanların kullanıma girmesi ile dramatik olarak azalmıştır (152). Antikoagulan ajanlar arasında PTS' u önleme ve azaltma açısından farklılıklar vardır. DMAH ile takip edilen DVT hastalarında, VKA ile tedavi edilen hastalara nisbeten daha az PTS tesbit edilmiştir (153). DMAH' lerin anti-inflamatuar etkilerinin bu azalmayı sağlayabileceği düşünülmektedir. 2017 yılında yayınlanan 3449 hastanın taramasının yapıldığı EINSTEIN çalışmasında YOAK' ların PTS oluşumunda VKA' lerine üstün olmadığı tesbit edilmiştir (154).

Vücut kitle indeksinin 30 kg/m² üzerinde olmasının PTS oluşum riskini geometrik olarak artırdığı REVERSE çalışmasında ve benzer birçok çalışmada tespit edilmiştir (155). Kilo vermenin PTS şiddetini azaltabileceğine dair net verilere ulaşılmamıştır. Fakat obezitenin daha kötü seyirli kronik venöz yetmezliğe neden olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla kilo vermenin santral ve intraabdominal venöz

basıncı azaltacağı ve PTS semptomlarının azalmasına olanak sağlayacağı düşünülmektedir (156).

İnflamasyonun PTS oluşum patogeneğinde kilit komponent olduğu düşünülmektedir. SOX çalışmasının bir alt başlığı olan BioSOX çalışmasında hastalardan 6 ay aralıklarla ICAM-1 ve interlökin-10 seviyeleri ölçülmüş ve bu parametrelerin yüksek seyrettiği hasta grubunda 2 yılda PTS oluşum insidansında % 25 artış tesbit edilmiştir (157). San Norberto ve arkadaşlarının 234 kişilik bir hasta grubunda yaptıkları randomize çalışmada akut DVT hastalarında tek başına DMAH tedavisi verilenlerle, DMAH ve beraberinde statin tedavisi verilen hastalar mukayese edilmiştir. Statin eklenen grupta PTS oluşum riskinin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (158). Statinin DVT’ de antiinflamatuvar etki ile PTS oluşum riskini değerlendirme amacı ile planlanan geniş çaplı SAVER çalışması devam etmektedir.

Yıllar boyu elastik kompresyon çoraplarının kullanımının PTS riskini azalttığı düşünülmekte idi. Fakat bu düşünce çok detaylı ve kapsamlı çalışmalara dayanmamaktaydı.

Kapsamlı, çok merkezli, plasebo-kontrol grubu olan 803 hastayı kapsayan SOX çalışması elastik kompresyon çorabı giymenin PTS oluşum riskini azaltmadığını, DVT rekürrensini azaltmadığını ve yaşam kalitesinde gelişme sağlamadığını göstermiştir (159). Elastik kompresyon çorabı kullanımının PTS oluşum riskini azaltmadığı yakın zamanda yapılan 6 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde görülmüştür (160).

Yakın zamanda yayınlanan, çok merkezli tek kör randomize çalışma olan OCTAVIA çalışması 12 ay EKÇ kullanan hasta grubu ile 24 ay EKÇ kullanan hasta grubunu mukayese etmiştir (161). 12 ay EKÇ kullanan hastalarda PTS insidansı % 19.9 tesbit edilirken, 24 ay EKÇ kullanan hastalarda PTS insidansı % 13 bulunmuştur. İnsidanslar arasında mutlak % 6.9’ luk bir fark tesbit edilmiştir. Bu sonuca göre DVT

sonrasında uzun dönem EKÇ kullanımının PTS' u önlemede hala önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. CELEST çalışmasında 25-35 mmHg basınç aralığında EKÇ kullanımının PTS' u önlemede non-inferior olmadığına karar verilmiştir. IDEAL DVT çalışmasında uzatılmış EKÇ kullanımının PTS' u azalttığı tespit edilmiştir.

İliofemoral DVT PTS açısından distal DVT' ye nisbeten 2 kat artmış risk faktörüne sahiptir (162). İliofemoral DVT' lerde PTS oluşum riskini azaltmak için daha invazif girişimlere ihtiyaç olabilmektedir. Ven patensinin erken restorasyonun ("open vein" hipotezi) valf fonksiyonunun geri kazanımına, PTS oluşum riskinin azalmasına neden olacağı düşünülmektedir (163).

PTS teşhisinde altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Hastalık ilişkili yaşam kalitesinde ciddi bozulmalara neden olur. Sınırları çizilebilen net ve mutlak bir hastalıktan ziyade geniş bir spektrum içinde presente olabilen bir sendromdur. Hastaların çoğunda hafif ve orta düzeyde şikâyetlere neden olurken % 10' luk hasta grubunda şiddetli seyretmektedir. Klinik çalışmalarda PTS teşhisi ve şiddetinin tesbiti için diagnostik skalalar kullanılmaktadır. Günümüzde aktif olarak kullanılan 7 tane skala mevcuttur. The Widmer classification, The Clinical-Etiological-Anatomical-Pathological (CEAP) classification, The Venous Clinical Severity Score (VCSS), The Brandjes scale, The Ginsberg measure, The Villalta scale ve Patient-reported Villalta scale PTS teşhis ve derecelendirilmesinde kullanılan skalalardır.

Uluslararası Trombüs ve Hemaostazis Komitesi (ISTH) tarafından PTS teşhis, takip ve derecelendirilmesinde Villalte skalasının kullanılmasının en uygun olduğu düşünülmektedir. Villalte skalasının hastalık spesifik olması, uygulanmasının kolay olması ve değişiklikleri değerlendirmede hassas olması diğer skalalara üstünlük sağlamaktadır (164).

Günümüzde PTS ile ilgili çalışmalar çoğunlukla PTS ve (QOL) yaşam kalitesi ilişkisine yoğunlaşmışlardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar PTS olan hastalarda yaşam kalitesinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir (165). Yaşam kalitesi, DVT' li hastalarda çalışırken, gözönünde bulundurulması gereken önemli bir noktadır. Yaşam kalite ölçekleri ile mortaliteden ve morbitideden daha detaylı bilgilere ve hastalığın neden olduğu sorunlar hakkında değerli ayrıntılara ulaşılabılır. Ve yapılan tedavilerin etkinliği konusunda yol gösterici olur (166).

DVT hastalarının yaşam kalitesini değerlendirmek için genelde, Nottingham Sağlık Profili(NSP), SF-36 yaşam kalitesi ölçeği, Avrupa yaşam kalitesi ölçeği ve Hastalık etki profili (Sickness impact profile: SIP) gibi genel yaşam kalitesi anketleri kullanılmıştır. Fakat genel yaşam kalitesi ölçümleri DVT' ye spesifik değildir. Dolayısıyla hastalığa özgü değişiklikleri değerlendirmede yetersizdirler.

Venöz Yetmezlikte Epidemiyolojik ve Ekonomik Çalışma-Yaşam Kalitesi Ölçeği (VEINES-QOL/Sym); DVT' li hastalarda venöz semptomların yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek için geliştirilmiş hastalığa has bir ölçektir. Lamping ve arkadaşları tarafından venöz hastalıkların takibinde kullanılmak üzere tasarlanan güvenilir ve geçerli bir yöntemdir (167).

Çırak ve arkadaşları (168) tarafından VEINESS-QOL/Sym yaşam kalitesi ölçeğinin Türkiye' de kültürel açıdan kullanılabilirliği, güvenliği ve geçerliliği araştırılmıştır. Ve Türkçe VEINESS-QOL/Sym ölçeğinin mükemmel güvenilirliğe sahip olduğu, Türk kültürüne iyi düzeyde uyum sağladığı sonucuna varmışlardır.

Soosainathan ve arkadaşları Villalte skalası ile VEINESS QOL/Sym yaşam kalitesi ölçeğinin beraber kullanılmasının hastalarda oluşan PTS' u değerlendirmede tek başına Villalte skalasının değerlendirilmesinden daha üstün olduğunu tespit etmişlerdir (169).

Çalışmamıza akut/subakut iliofemoral DVT' lerde girişimsel tedavilerin PTS oluşumunu azaltabileceği tezi yol göstermiştir. Bu tür girişimsel ve cerrahi tedavilerin PTS' u azaltmada ki etkileri hala tartışmalıdır. Ve konu ile ilgili çok merkezli, geniş çaplı çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir.

AHA Tarafından DVT' de Tromboliz Önerilen Hastalar;

- Yüksek pulmoner emboli riski olan masif trombüs yükü olan hastalar
- İliofemoral DVT
- Ekstremitte canlılığını tehdit eden durumlar
- Altta yatan anatomik anomali (May Turner sendromu gibi)
- İyi fizyolojik durum
- Semptomların 14 günden kısa olması
- Trombolizis kontrendikasyonu olmaması

ATTRACT (akut venous thrombosis: thrombus removal with adjunctive catheter-directed thrombolysis) çalışması 56 merkezin dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmada farmakomekanik kateter aracılı trombolizin akut proksimal DVT' lerde PTS oluşumunu önleyip/önlemediği değerlendirilmiştir (170). Çalışmanın sonuçları şöyledir;

- Yıllık değerlendirme sonucunda FMCAT tedavisi PTS oluşumunu önlememiştir.
- Artmış majör kanamalar görülmüştür.
- Yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler görülmemiştir.
- Bacak şişliğinde ve ağrısında azalma sağlanabilmiştir.
- PTS şiddetinde azalma olduğu görülmüştür.

ATTRACT çalışmasında ki negatif sonuçlar FMCAT tedavisinin daha çok kompleks, tedavisi zor olan hasta gruplarında kurtarıcı tedavi olarak

değerlendirilmesine bağlanılmıştır. Tüm bu sonuçlara rağmen proksimal akut DVT'lerde FMCAT tedavisi birinci basamak tedavi olarak önerilmiştir.

The Catheter-Directed Venous Thrombolysis (CaVenT) çalışması çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmadır. Proksimal akut DVT' nin CDT yöntemi ile tedavisini değerlendirmektedir. Bu çalışmada proksimal DVT' si olan yalnız antikoagülan tedavi alan ve antikoagülan tedavi eşliğinde CDT yapılan 189 hastanın 2 yıllık verileri değerlendirilmiştir. Hastaların klinik durumları Villalte skalası ile değerlendirilmiştir. CDT uygulanan hasta grubunda 2 yıl sonunda PTS oluşumu % 14 daha az bulunmuştur (171). CDT tedavi verilen grupta yaşam kalitesi kısmen daha iyi bulunmuştur. DVT rekürrensi açısından iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür. CaVenT çalışmasının 5 yıllık sonuçlarının değerlendirilmesinde CDT tedavi grubunda PTS oluşum riskinde % 28' lik bir azalma görülmüştür (172). Tüm bunlara rağmen başarılı bir CDT tedavisi yapılsa bile PTS oluşum riski bütünüyle ortadan kalkmamaktadır. CDT tedavisi yapılan hastaların % 42' sinde PTS oluşmuştur. İlginçtir ki; CDT tedavisi uygulanan hasta grubunda ki PTS şiddeti ile yalnızca antikoagülan tedavi alan hasta grubunda ki PTS şiddeti birbirine benzer bulunmuştur.

TORPEDO (Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion) çalışması DVT sonrası yalnızca antikoagülan tedavi alan hastalarla perkütan endovenöz girişim yapılan (PEVI) hastalar 30 ay boyunca takip edilmiş ve PTS oluşumu açısından mukayese edilmiştir. PEVI(percutaneous endovenous intervention) olguları trombektomi, CDT veya FMCAT eşliğinde stent implantasyonu ve/veya balon anjioplasti yapılan hastalardan oluşmaktaydı. Hastalara en az 6 ay boyunca orta-yüksek basınçlı 30-40 mmHg EKÇ giymeleri önerilmiştir. Yalnızca antikoagülan tedavi alan hasta grubunda PTS oluşum oranı % 29.6 tespit edildi. PEVI grubunda bu oran % 6.8 tespit edildi (173).

The BERNUTIFUL (BERN Ultrasound–enhanced Thrombolysis for Iliofemoral Deep Vein Thrombosis versus Standard Catheter Directed Thrombolysis) çalışması 2015 yılında yapılan randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada CDT ve ultrasonla hızlandırılmış kateter aracılı tromboliz PTS oluşumu açısından mukayese edilmiş ve anlamlı fark bulunamamıştır (174).

The DUTCH CAVA çalışması (Catheter versus Antikoagulan Alone for Acute Primary Iliofemoral DVT) çok merkezli randomize bir çalışmadır. Iliofemoral DVT' si olan tek başına antikoagulan tedavi alan hastalarla, antikoagulan tedaviye ek olarak kateter aracılı ultrasonla hızlandırılmış trombolitik tedavi alan hastalar mukayese edilmiştir. Çalışmada erken ve uzun dönem PTS oluşumu ve yaşam kalitesi değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 2018 aralık ayında sonuçlarının yayınlanması beklenmesine rağmen sonuçlar henüz yayınlanmamıştır.

2016 yılında güncellenen ACCP VTE kılavuzunda DVT' de CDT ve FMCAT tedavi yöntemlerini birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir. Fakat AHA, Girişimsel Radyoloji Topluluğu, Damar Cerrahisi Topluluğu ve Amerikan Venöz Hastalıklar Topluluğu iyi seçilmiş akut iliofemoral DVT' si olan ve kanama riski düşük olan hastalarda girişimsel tedavi yöntemlerinin tercih edilebileceğini ifade etmişlerdir.

Akut/subakut iliofemoral DVT' si olan hastalarımıza, eğer yaşam beklentisi yüksekse, kanama riski azsa, masif trombüs yükü varsa, plegmesia cerula/alba dolense ilerleme riski varsa, farmakomekanik tromboliz tedavisi yapıldı. Bahsedilen şartlara sahip olan tüm vakalara girişimsel tedavi yapıldı. Bunun için eşdeğer kabul edilebilecek bir kontrol grubu oluşturulamadı.

Ameliyat edilen vakalarda uyguladığımız protokol şu şekildedir;

- Ameliyat günü DMAH yapılmadı ve antikoagulan ajan verilmedi
- İşleme başlamadan önce 5000 Ü heparin iv püze yapıldı.

- Trombüs yükü fazla olan, pulmoner emboli riski fazla olan, vena cava inferiora trombüs uzanımı görülen hastalarda geçici vena cava filtreleri kullanıldı.
- Lokal anestezi altında ultrason kılavuzluğunda popliteal venden girişim yapıldı. (nadiren vena sefana parvadan, vena sefana magnadan, femoral venden girişim yapıldı.)
- Sheat yerleştirildi ve venografi yapıldı.
- Kılavuz kateter vena cava inferiora kadar ilerletildi.
- Mekanik tromboliz kateteri vena cava inferiora kadar ilerletildi.
- Proksimalden distale doğru trombüs üzerine maserasyon ve fregmantasyon yapıldı.
- Beraberinde 10 mg alteplase SF ile dilüe edilip vaka boyunca infuzyon ile hastaya uygulandı.
- Farmakomekanik tromboliz işlemi sonrasında tekrar venografi yapıldı, rezidüel darlıklara balon anjioplasti yapıldı.
- Sheat çekildi, kanama kontrolü yapıldı.
- Vaka sonrasında hasta yoğun bakım ünitesine alındı. DMAH, warfarin başlandı.
- Ekstremitte elevasyonu yapıldı, 25-35 mmHg basıncında kompresyon çorabı giydirildi.
- Mobilizasyon teşvik edildi.
- Devamında INR seviyesi hedef doza ulaşınca var ise vena cava filtresi çıkarıldı.

Olgularımızı retrospektif olarak irdelediğimizde yaşam kalite skorlarının yüksek olduğu görüldü. Villalte skalası ile yapılan değerlendirmede olgularımızın % 50' sinde

PTS olmadığı, % 37,5' inde hafif düzeyde PTS olduğu , % 10' unda hafif düzeyde PTS olduğu, % 2,5' inde şiddetli PTS olduğu gözlemlendi. Literatüre bakıldığında bu oranlar, sadece antikoagülan ilaçlarla tedavi verilen hasta gruplarında oluşan PTS oranlarına nisbeten daha düşüklüdür.

Sonuç olarak, masif trombüle beraber yüksek pulmoner emboli riski olan hastalarda, iliocaval ve iliofemoral DVT' lerde, ekstremiteler canlılığının tehdit altında olduğu durumlarda, hastalığı tetikleyen altta yatan anatomik bir anormali olduğunda, yaşam beklentisi 6 aydan uzun olan hastalarda, semptomların başlangıcının 14 günden daha kısa olduğu durumlarda ve trombolitik tedavi kontrendikasyonu olmayan durumlarda DVT tedavisinde tecrübeli klinisyenler tarafından iyi seçilmiş hastalarda uygulanacak olan girişimsel tedavilerin (CDT, FMCAT, Balon anjioplasti, Stent implantasyonu, Venöz trombektomi, Kateter aracılı trombektomi ve trombüs aspirasyonu) venöz patensi artıracağı, valf fonksiyonlarının bozulmasını önleyeceğini, PTS oluşumunu azaltacağını, hastalık ilişkili yaşam kalitesini artıracağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Mustafa, T. O. K. Akut ve Subakut İliofemoral Derin Ven Trombozunun Rotasyonel Trombektomi Kateteri ile Tedavisinde Erken Dönem Sonuçlarımız.
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 3-14.
3. Proutjos P, Bastounis E, et al. Superficial venous thrombosis of the lower extremities co - existing with deep venous thrombosis. A phlebographic study on 57 cases. *Int Angiol* 1991; 10: 263. Lofgren EP, Lofgren KA. The surgical treatment of superficial thrombophlebitis. *Surgery* 1981; 90: 49.
5. Cohen AT, Tapson DF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-394.
4. Tekin, G. Derin Ven Trombozunda Güncel Tedaviler, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi
6. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692–699.
7. Hong C, Zhu F, Du D, et al. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. *Atherosclerosis* 2005; 183: 169–174.
8. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1891–1896
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based cohort study, *Arch Intern Med.* 1999. 159: 445–453.

10. Caggiati A, et al: Valves in small veins and venules. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 32: 447–452, 2006.
11. Miles RN, et al: Some surgical implication of the anatomy of the cavailiofemoral system. *Ann Surg* 177: 740–747, 1973.
12. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Jantet G, Wendell-Smith CP, Partsch H; International Interdisciplinary Consensus Committee on Venous Anatomical Terminology. Nomenclature of the veins of the lower limbs: an international interdisciplinary consensus statement. *J Vasc Surg* 2002; 36: 416-22.
13. Federative International Committee for Anatomical Terminology. *Terminologia Anatomica*. Stuttgart: George Thieme Verlag, 1998. , Bundens WP, Bergan JJ, Halasz NA, Murray J, Drehobl M. The superficial femoral vein: a potentially lethal misnomer. *JAMA* 1995; 274: 1296-98.
14. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133: 454S–545S.
15. O’ Donnell TF, Browne NL, et al. The socioeconomic effects of an iliofemoral venous thrombosis. *J Surg Res* 1977; 22 : 483. Delis KT, Bountouroglou D, Mansfield AO. Venous claudication in iliofemoral thrombosis: long-term effects on venous hemodynamics, clinical status, and quality of life. *Ann Surg* 2004; 239: 118.
16. Kahn SR, Shrier I, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 698.
17. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 209.

18. Kearon C, Kahn SR, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: ACCP evidence - based clinical practice guidelines (8th ed). Chest 2008; 133: 454S
19. Akesson H, et al. , Eur J Vasc Surg 1990; 4: 43–48; Delis KT, et al. , Ann Surg 2004; 239: 118–126.
20. Anthony J. Comerota Jobst Vascular Institute, Toledo, OH, USA, iliofemoral DVT management, Haimovici' s Vascular Surgery, Sixth Edition. Edited by Enrico Ascher, Frank J. Veith, Peter Gloviczki, 2012.
21. Buller HR, et al: Treatment of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 3: 1554–1560, 2005.
22. Girolami A, et al: The pathogenesis of venous thromboembolism. Haematologica 80: 25–35, 1995.
23. Heit JA, et al: Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. Arch Intern Med 159: 445–453, 1999.
24. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009;10 (Ek 11): 1-46.
25. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009; 10 (Ek 11): 1-46.
26. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi 2009; 10 (Ek 11) :1-46
27. Soosainathan A, Moorre HM, Gohel MS, Davies AH. Scoring systems for posttrombotic sendrom. J Vasc Surg 2013; 57 (1); 254-61.

29. Enden T, Haig Y, Kløw N-E, Slagsvold C-E, Sandvik L, Ghanima W, Hafsahl G, Holme PA, Holmen LO, Njaastad AM, Sandbæk G, Sandset PM; CaVenT Study Group. Long-term outcome after additional catheterdirected thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 379: 31–38.
30. Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu fi, Gürbüz A, Yazıcıoğlu L, Küçüker fiA ve ark. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu - 2008. Öncü Basımevi. 2008, Ankara.
31. Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu fi, Gürbüz A, Yazıcıoğlu L, Küçüker fiA ve ark. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu - 2008. Öncü Basımevi. 2008, Ankara.
32. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA Jr., on behalf of the VTE Impact Assessment Group. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *ASH Ann Meeting Abstr* 2005; 106: 910.
33. Virchow R. Neuer Fall von todlicher Emboli er Lungenarterie. *Arch Pathol Anat* 1856; 10:225.
34. Stewart GJ: Neutrophils and deep venous thrombosis. *Haemostasis* 23 (Suppl 1): 127-140, 1993.
35. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *Br J Surg* 1957; 45: 209–236.
36. Hirsh J, Barlow GH, Swann HC, Salzman EW. Diagnosis of pre-thrombotic state in surgical patients. *Contemp Surg* 1980; 16: 65.
37. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J* 1995; 9: 866–873.

38. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J* 1995; 9: 866–873.
39. Subramaniam M, Frenette PS, Saffaripour S, et al. Defects in hemostasis in P-selectindeficient mice. *Blood* 1996; 87: 1238–1242.
40. Hirsh J, Hull RD. Pathogenesis of venous thromboembolism and clinical risk factors. In Hirsh H, Hull RD, eds. *Venous Thromboembolism: Natural History, Diagnosis and Management*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1987; 5 .
41. Booth NA, Simpson AJ, Croll A, Bennett B, MacGregor IR. Plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in plasma and platelets. *Br J Haematol* 1988; 70: 327–333.
42. Schaub RG, Lynch PR, Stewart GJ. The response of canine veins to three types of abdominal surgery: a scanning and transmission electron microscope study. *Surgery* 1978; 83: 411. , Stewart GJ, Alburger PD, et al. Total hip replacement induces injury to remote veins in a canine model. *J Bone Joint Surg* 1983; 65: 97 .
43. Stewart GJ, Lachman JW, et al. Intraoperative venous dilation and subsequent development of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16: 133.
44. Stewart GJ, Alburger PD Jr, Stone EA, Soszka TW. Total hip replacement induces injury to remote veins in a canine model. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65: 97–102.
45. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004; 117: 19-25. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.

46. Coon WW, Willis PW 3rd. Thrombosis of axillary and subclavian veins. Arch Surg 1967; 94: 657-63.
47. Dr. Şennur Uzun, Dr. Fatma Sarıcaoğlu, Dr. Varol Çeliker, Derin Ven Trombozu Rewiev 2007, Türkiye Klinikleri, 27: 853-861.
48. Ginsberg JS, et al: Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. Thromb Haemost 67:v519–520, 1992.
49. Bates SM, et al: Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126: 644, 2004.
50. Harvey D, et al: Factor V Leiden: association with venous thromboembolism in pregnancy and screening issues. Br J Biomed Sci 61: 157– 164, 2004. 165. McColl MD, et al: Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. Thromb Haemost 78: 1183–1188, 1997.
51. Shen VS, et al: Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? South Med J 73: 841–843, 1980.
52. Prandoni P, et al: Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med 327: 1128–1133, 1992.
53. Jick H, et al: Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. Lancet 348: 981–983, 1996.
54. Inman WH, et al: Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age. Br Med J 2: 193–199, 1968.
55. Grodstein F, et al: Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. Lancet 348: 983–987, 1996.

56. Piccioli A, et al: Epidemiologic characteristics, management, and outcome of deep venous thrombosis in a tertiary-care hospital: the Brigham and Women's Hospital DVT registry. *Am Heart J* 132: 1010–1014, 1996.
57. Warlow C, et al: Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part I- incidence and predisposing factors. *Br Med J* 1: 1178–1181, 1976.
58. Heit JA, et al: The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 86: 452-463, 2001.
59. Geerts WH, et al: A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 331: 1601–1606, 1994.
60. N. Arshad, E. Bjøri, K. Hindberg, T. Isaksen, J.- B. Hansen and S. K. Brækkan, Recurrence and mortality after first venous thromboembolism in a large population- based cohort, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **15**, 2, (295-303), (2017).
61. Borgen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936; 58: 17-31.
62. Hingorani A, et al: Upper extremity deep venous thrombosis and its impact on morbidity and mortality rates in a hospital-based population. *J Vasc Surg* 26: 853–860, 1997.
63. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA Jr. , et al. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood* 2005; 106: 267a.
64. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case- control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–815. , Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and

- Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S–400S. , Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274: 335–337.
65. Cohen AT, Tapson DF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-394.
66. Geerts WH, et al: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126: 338S–400S, 2004.
67. Bezemer ID, et al: The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 169: 610–615, 2009.
68. Gould MK, et al: Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest* 141 (2)Supple227–277, 2012.
69. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JJ, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750-759.
70. Montavon C, Hoesli I, Holzgreve W, Tsakiris DA. Thrombophilia and anticoagulation in pregnancy: indications, risks and management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21 (10): 685-696.
71. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for

- prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (5): 457: e1-e21.
72. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2008; 133: 381S-453S.
73. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2008; 133: 381S-453S, Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Breddin HK, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006, 25(2): 101-161, Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu fi, Gürbüz A, Yazıcıoğlu L, Küçüker fiA ve ark. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu-2008. Öncü Basımevi. 2008, Ankara.
74. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edn: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e195S–e226S.
75. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JJ, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750-759.
76. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines

- (8th Edition) prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2008; 133: 381S-453S.
77. Geerts WH, Code KI, Joy RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-1606.
78. . Knudson MM, Collins JA, Goodman SB, McCrory DW. Thromboembolism following multiple trauma. *J Trauma* 1992; 32: 2-11.
79. Obi AT, Pannucci CJ, Nackashi A, et al. Validation of the Caprini venous thromboembolism risk assessment model in critically ill surgical patients. *JAMA Surg* 2015; 150: 941–948.
80. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2008; 133: 381S-453S.
81. Tesselaar ME, Osanto S. Risk of venous thromboembolism in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 362–367.
82. Freeman AL, Pendleton RC, Rondina MT. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 1711–1721.
83. Taniguchi S, Fukuad I, Daitoku K, Minakawa M, Odagiri S, Suzuki Y, et al. Prevalence of venous thromboembolism in neurosurgical patients. *Heart Vessels* 2009; 24: 425-428.
84. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2008; 133: 381S-453S.

85. Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu Fİ, Gürbüz A, Yazıcıoğlu L, Küçüker Fİ ve ark. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu - 2008. Öncü Basımevi. 2008, Ankara.
86. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326–1330.
87. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. *MJA* 2005; 182: 476-481.
88. Kelly J, Hunt BJ. Role of D-dimers in diagnosis of venous thromboembolism. *Lancet* 2002; 359: 456–458.
89. Comerota AJ, Katz ML, et al. The comparative value of noninvasive testing for diagnosis and surveillance of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1988; 7: 40 .
90. Schaub RG, Lynch PR, Steward GJ. The response of canine veins to three types of abdominal surgery: a scanning and transmission electron microscope study. *Surgery* 1978; 83: 411.
91. Fraser JD, Anderson DR. Deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. *Radiology* 1999; 211: 9–24.
92. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41: 250.
93. Rosenberg RD. The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulation mechanism. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds.), *Hemostasis and thrombosis*. Philadelphia: JB Lippincott, 1987: 1373–1392.
93. Gravle GP, Brover SD, Ray RC et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a Standard care nomogram: A randomised controlled trial. *Ann Internal Med* 1993; 119: 874-81.
94. Menten FR, Levy JH. Can we alter heparin dose responses with antithrombin 3 (abstract)? *Anesth Analg*, 1996; 82: 94.

95. Van der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or lowmolecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002001.
96. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Lowmolecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–153.
97. Arseven O, Sevinç C, Alataş F, Ekim N, Erkan L, Fındık S ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10 (Ek 11): 1-46.
98. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001; 344: 619–625.
99. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1485–1489.
100. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 64: 292-303.
101. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139-51.
102. Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, Ghosh RK. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol* 2016; 214: 292-8.

103. Becattini C, Agnelli G. Treatment of Venous Thromboembolism With New Anticoagulant Agents. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1941-55.
104. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309–1312.
105. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 419-94.
106. Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu Ş, Gürbüz A, Yazıcıoğlu L, Küçüker ŞA ve ark. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu–Ankara: Öncü Basımevi; 2008.
107. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315-52.
108. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315-52.
109. Clive Kearon, MD, PhD; Elie A. Akl, MD, MPH, PhD; Joseph Ornelas, PhD; Allen Blaivas, DO, FCCP; David Jimenez, MD, PhD, FCCP; Henri Bounameaux, MD; Menno Huisman, MD, PhD; Christopher S. King, MD, FCCP; Timothy A. Morris, MD, FCCP; Namita Sood, MD, FCCP; Scott M. Stevens, MD; Janine R. E. Vintch, MD, FCCP; Philip Wells, MD; Scott C. Woller, MD; and COL Lisa Moores, MD, FCCP, *CHEST* 2016; 149 (2): 315-352
110. Becattini C, Agnelli G. Treatment of Venous Thromboembolism With New Anticoagulant Agents. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1941-55.

111. Douketis J, Tostetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 813.
112. Kearon C, Spencer FA, O' Keeffe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 162: 27-34.
113. Douketis J, Tostetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 813. , Kearon C, Spencer FA, O' Keeffe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 162: 27-34.
114. Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu Ş, Gürbüz A, Yazıcıoğlu L, Küçük ŞA ve ark. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu–Ankara: Öncü Basımevi; 2008.
115. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 393–398.
116. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315-52.
117. Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu Ş, Gürbüz A, Yazıcıoğlu L, Küçük ŞA ve ark. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu–Ankara: Öncü Basımevi; 2008.

118. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406-15.
119. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stocking to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 383 (9920) :880-888.
120. Moser G, Krahenbuhl B, Barroussel R, Bene JJ, Donath A, Rohner A. Mechanical versus pharmacologic prevention of deep venous thrombosis, *Surg Gynecol Obstet*. 1981. 152: 448–450.
121. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin - induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1.
122. Wallis DE, Quintos R, et al. Safety of warfarin anticoagulation in patients with heparin -i nduced thrombocytopenia. *Chest* 1999; 116: 1333.
123. Vedantham S. Treating infrainguinal deep venous thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol* 2014; 17: 103-8.
124. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res*. 2016; 137: 3–10.
125. ATTRACT fails to meet primary endpoint, but experts agree results are ‘hypothesisgenerating’. *Vascular news*. [Press release]. [cited 2017 March 6]. Available from: <https://vascularnews.com/attract-fails-to-meet-primary-endpoint-but-expertsagree-results-are-hypothesis-generating>.
126. Meissner MH, Manzo RA, Bergelin RO, Markel A, Strandness DE Jr. Deep venous insufficiency: the relationship between lysis and subsequent reflux. *J Vasc Surg* 1993; 18: 596–605.

127. Killewich LA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE Jr. Spontaneous lysis of deep venous thrombi: rate and outcome. *J Vasc Surg* 1989; 9: 89–97.
128. Goldhaber SZ, Buring JE, et al. Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep venous thrombosis. *Am J Med* 1984; 95: 191.
129. Metintaş M. Pulmoner Tromboemboli. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları; 2002.
130. Parikh S, Motarjeme A, et al. Ultrasound - accelerated thrombolysis for the treatment of deep vein thrombosis: initial clinical experience. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 521.
131. Enden T, Klow NE, et al. Catheter - directed thrombolysis vs anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short - term patency. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1268. , Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 209.
132. Baekgaard N, Broholm R, et al. Long-term results using catheter-directed thrombolysis in 103 lower limbs with acute iliofemoral venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39: 112.
133. Dahl O, Andreassen G, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery—results of a double blind, prospective, randomized, placebo-controlled study with dalteparin. *Thromb Haemost* 1997; 77: 26.
134. Streiff M. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood* 95, 3669.
135. Baum S, Pentecost MJ. Abrams' angiography: interventional radiology. 2nd edn. 2006: 1157.

136. Bozkurt AK, Demirkılıç U, Topçuoğlu Fİ, Gürbüz A, Yazıcıoğlu L, Küçüker Fİ ve ark. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu- 2008. Öncü Basımevi. 2008, Ankara.
137. Pacouret G, Allison D, et al. Free floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep vein thrombosis: preliminary results from a long term follow-up. Arch Intern Med 1997; 157: 305.
138. Raju S, Darcey R, et al. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. J Vasc Surg 2010; 51: 401.
139. Raju S, Neglen P. Percutaneous recanalization of total occlusions of the iliac vein. J Vasc Surg 2009; 50: 360.
140. Eklof B, Kistner RL. Is there a role for thrombectomy in iliofemoral venous thrombosis? Semin Vas Surg 1996; 9: 34. , Holper P, Kotelis D, et al. Longterm results after surgical thrombectomy and simultaneous stenting for symptomatic iliofemoral venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2010; 39: 349.
141. Piquet P, Tournigand P, et al. Traitement chirurgical des thromboses ilio-caves: exigences et resultats. In Kieffer E, ed. Chirurgie de la veine cave inferieure et de ses branches. Paris: Expansion Scientifi que Francaise, 1985; 210. , Torngren S, Swedenborg J. Thrombectomy and temporary arteriovenous fi stula for iliofemoral venous thrombosis. Int Angiol 1988; 7: 14.
142. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous tromboembolism (VTE) in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. 2007; 98: 756-764.
143. Publications and Reports of the Surgeon General. The surgeon general' s call to action to prevent deep vein thrombosis and pulmoner embolism 2008.

144. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, et al. , American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 130: 1636–1661.
145. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 249–256.
146. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199–205.
147. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 698–707.
148. Soosainathan A, Moorre HM, Gohel MS, Davies AH. Scoring systems for posttrombotic sendrom. *J Vasc Surg* 2013; 57 (1); 254-61.
149. Connolly, S.J. , Ezekowitz, M.D. , Yusuf, S. et al, Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139–1151.
150. S.R. Kahn, A.J. Comerota, M. Cushman, N. S. Evans, J. S. Ginsberg, N. A. Goldenberg, et al. , The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* 130 (2014) 1636–1661.
151. G. Bauer, Thrombosis; early diagnosis and abortive treatment with heparin, *Lancet* 1 (1946) 447–454.

152. J. P. Galanaud, M. Righini, I. Quere, Compression stockings to prevent postthrombotic syndrome, *Lancet* 384 (2014) 129.
153. R.D. Hull, J. Liang, G. Townshend, Long-term low-molecular-weight heparin and the post-thrombotic syndrome: a systematic review, *Am. J. Med.* 124 (2011) 756–76
154. Y. W. Cheung, S. Middeldorp, M. H. Prins, A. F. Pap, A. W. Lensing, A. J. Ten Cate-Hoek, et al. , Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/vitamin K antagonists for acute deep-vein thrombosis. A post-hoc analysis, *Thromb. Haemost.* 116 (2016) 733–738.
155. J. P. Galanaud, C. A. Holcroft, M. A. Rodger, M. J. Kovacs, M. T. Betancourt, P. S. Wells, et al. , Predictors of post-thrombotic syndrome in a population with a first deep vein thrombosis and no primary venous insufficiency, *J. Thromb. Haemost.* 11 (2013) 474–480.
156. R. T. Eberhardt, J. D. Raffetto, Chronic venous insufficiency, *Circulation* 130 (2014) 333–346.
157. A. Rabinovich, J. M. Cohen, M. Cushman, P. S. Wells, M. A. Rodger, M. J. Kovacs, et al. , Inflammation markers and their trajectories after deep vein thrombosis in relation to risk of post-thrombotic syndrome, *J. Thromb. Haemost.* 13 (2015) 398–408.
158. E. M. San Norberto, M. V. Gastambide, J. H. Taylor, I. Garcia-Saiz, C. Vaquero, Effects of rosuvastatin as an adjuvant treatment for deep vein thrombosis, *Vasa* 45 (2016) 133–140.
159. S. R. Kahn, S. Shapiro, P. S. Wells, M. A. Rodger, M. J. Kovacs, D. R. Anderson, V. Tagalakakis, A. H. Houweling, T. Ducruet, C. Holcroft, M. Johri, S. Solymoss, M. J. Miron, E. Yeo, R. Smith, S. Schulman, J. Kassis, C. Kearon, I. Chagnon, T.

- Wong, C. Demers, R. Hanmiah, S. Kaatz, R. Selby, S. Rathbun, S. Desmarais, L. Opatrny, T. L. Ortel, J. S. Ginsberg, Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial, *Lancet* 383 (2014) 880–888.
160. P. Prandoni, Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial, *Ann. Intern. Med.* 141 (2004) 249, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-141-4-200408170-00004>.
161. GC Mol, MA van de Ree, FA Klok, MJAM Tegelberg, FBM Sanders, S Koppen, O de Weerd, T. Koster, MMC Hovens, HAH Kaasjager, RE Brouwer, E Kragten, CG Schaar, W. Spiering, WP Arnold, DH Biesma, MV Huisman, et al. , *BMJ* 353 (2016) <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i2691>.
162. M. Stain, V. Schönauer, E. Minar, C. Bialonczyk, M. Hirschl, A. Weltermann, P.A. Kyrle, S. Eichinger, The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease, *J. Thromb. Haemost.* 3(2005) 2671–2676, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01648.x>.
163. SR Kahn, W Lim, AS Dunn, M Cushman, F Dentali, EA Akl, DJ Cook, AA Balekian, RC Klein, H Le, S Schulman, MH Murad, Prevention of VTE in non-surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest* 141(2012) e195S–e226S, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2296>.
164. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 879–83. 2

165. Kahn SR, Ducruet T, Lamping DL, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2005;165:1173-8. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, Holcroft CA, Shrier I, Miron MJ, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1105-12.
166. Lamping DL. Measuring health-related quality of life in venous disease: practical and scientific considerations. *Angiology* 1997; 48: 51-7.
167. Lamping DL, Schroter S, Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L. Evaluation of outcomes in chronic venous disorders of the leg: development of a scientifically rigorous, patient-reported measure of symptoms and quality of life. *J Vasc Surg* 2003; 37: 410-9.
168. Yasemin Çırak, Sema Savcı, Zehra Karahan, Ufuk Demirkılıç; Quality of life following acute deep vein thrombosis: the cultural adaptation, reliability and validity of the VEINES-QOL/Sym scale: a Turkish version study.
169. Soosainathan A, Moore HM, Gohel MS, Davies AH. Scoring systems for the postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2013; 57 (1): 254–61.
170. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian J, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. , ATTRACT Trial Investigators. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2240e52.
171. T. Enden, Y. Haig, N. Klow, et al. , Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial, *Lancet* 379 (9810) (2012) 31–38.

172. Y Haig, T Enden, O Grøtta, NE Kløw, CE Slagsvold, W Ghanima, L Sandvik, G Hafsahl, PA Holme, LO Holmen, A MNjaaastad, G Sandbæk, PM Sandset, Postthrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial, *Lancet Haematol.* 3 (2016) e64–e71, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00248-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00248-3).
173. M. Sharifi, C. Bay, M. Mehdipour, and J. Sharifi, “Thrombus obliteration by rapid percutaneous endovenous intervention in deep venous occlusion (TORPEDO) trial: midterm results, ” *Journal of Endovascular Therapy*, vol. 19, no. 2, pp. 273–280, 2012.
174. R. P. Engelberger, D. Spirk, T. Willenberg, A. Alarti, D. D. Do, I. Baumgartner, N. Kucher, Ultrasound-assisted versus conventional catheter-directed thrombolysis for akut iliofemoral deep vein thrombosis: 1 year follow up dataof a randomized-controlled trial, *J. Thromb. Haemost.* 15 (7) (2017) 1351-1360.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Şerif YURT Doğum Tarihi: 29.09.1983 Doğum Yeri: KEMAH Medeni Hali: Evli Adres: Ordu caddesi no: 61 ERZİNCAN Tel: 05368556588 Faks: E-mail: yurt_serif@hotmail.com
Eğitim
Lisans: Erciyes Üniversitesi Yüksek Lisans: Doktora: Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği, Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği, Türkiye Acil Tıp Derneği
İlgi Alanları ve Hobiler
Tiyatro, Edebiyat tarihi, Cumhuriyet tarihi

EK-2. ETİK KRUL ONAYI



T.C.
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 33216249-604.01.02-E.51785
Konu : Etik Kurul Kararı

16/11/2017

Arş. Gör. Şerif YURT
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü
Kalp ve Damar Anabilim Dalı

Üniversitemiz Etik Kurul Başkanlığının 14/11/2017 tarih ve 16 sayılı oturumunda alınan 16/01 sayılı kararı aşağıya çıkarılmıştır.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Yrd. Doç. Dr. Talat EZMECİ
Klinik Etik Kurul Başkanı

KARAR:16/01

Erzincan Üniversitesi – Sağlık Bakanlığı Mengücekgazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kalp ve Damar Anabilim Dalında görev yapan Arş. Gör. Şerif YURT' a ait “İliofemoral Akut-Subakut Derinven Trombuslu hastalarımızda uyguladığımız farmakomekanik tromboliz tedavisinin erken ve orta dönem sonuçlarının değerlendirilmesi” konulu çalışması görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen öğretim üyesinin değerlendirilmek üzere Etik Kurula sunduğu bilimsel çalışmasının; Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği ile ilgili mevzuat hükümleri bakımından uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Yrd. Doç. Dr. Talat EZMECİ tarafından 16/11/2017 tarihinde e-İmzalanmıştır.
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Başkanlığı Mah. 24100/ERZİNCAN
Telefon: 0446 224 18 18-31007 Belge Çıkarılış: 0446 224 18 194 Kayıtlı Bilgi İşlemci D. TURGUT
Dahili: 31007