



T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ELEKTİF TOTAL KALÇA VE TOTAL DİZ PROTEZİ  
SONRASI GELİŞEN DERİN VEN TROMBOZUNU  
ÖNLEMEDE NADROPARİN KALSİYUM VE  
FONDAPARİNUKS SODYUM'UN ETKİNLİK VE  
GÜVENİLİRLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET SAĞLAMOĞLU

KAYSERİ-2007



T.C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ELEKTİF TOTAL KALÇA VE TOTAL DİZ PROTEZİ  
SONRASI GELİŞEN DERİN VEN TROMBOZUNU  
ÖNLEMEDE NADROPARİN KALSİYUM VE  
FONDAPARİNUKS SODYUM'UN ETKİNLİK VE  
GÜVENİLİRLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET SAĞLAMOĞLU

Danışman  
PROF. DR. MAHMUT ARGÜN

KAYSERİ-2007

## 2. 1. İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
İÇİNDEKİLER .....	I
TEŞEKKÜR.....	II
KISALTMALAR .....	III
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....	V
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ .....	VI
ÖZET.....	VII
SUMMARY .....	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
TARİHÇE .....	3
DERİN VEN TROMBOZU .....	4
ETYOPATOGENEZ.....	5
TROMBOEMBOLİ RİSK FAKTÖRLERİ .....	9
TANI .....	11
DVT PROFİLAKSİSİ.....	13
HASTALAR VE YÖNTEM .....	20
İSTATİKSEL ANALİZ .....	23
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA .....	36
SONUÇLAR .....	45
KAYNAKLAR .....	48
TEZ ONAY SAYFASI.....	55

## 2. 2. TEŞEKKÜR

Yapılan bu çalışmada yardımlarını ve zamanını esirgemeyen değerli hocam ve tez yöneticim sayın **Prof. Dr. Mahmut Argün**'e, eğitimim boyunca göstermiş oldukları destek ve yardımlarından dolayı Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz sayın **Prof. Dr. Ali Baktır**, sayın **Prof. Dr. C.Yıldırım Türk**, sayın **Doç. Dr. Mahmut Mutlu**, sayın **Doç. Dr. Sinan Karaoğlu**, sayın **Doç. Dr. Şevki Erdem**, sayın **Doç. Dr. Mehmet Halıcı**, sayın **Doç. Dr. Fuat Duygulu**, sayın **Öğr. Gör. Dr. Ahmet Güney** ve sayın **Öğr. Gör. Dr. Mithat Öner**'e çalışmada yardımlarından dolayı Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın **Doç. Dr. Nuri Erdoğan**'a, Pediatri Hematoloji Laboratuvarı personeline, çalışma verilerinin değerlendirilmesinde katkılarından dolayı sayın **Ruşen Erez**'e teşekkür ederim.

### 2. 3. KISALTMALAR

<b>DVT</b>	: Derin Ven Trombozu
<b>TKP</b>	: Total Kalça Protezi
<b>TDP</b>	: Total Diz Protezi
<b>DMAH</b>	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
<b>UFH</b>	: İntravenöz Standart Heparin
<b>PE</b>	: Pulmoner Emboli
<b>TFPI</b>	: Doku Faktör Yolu İnhibitörü
<b>THRIFT</b>	: Tromboembolic Risk Faktors
<b>INR</b>	: Uluslararası Normalize Edilmiş Oran
<b>GAG</b>	: Glikozaminoglikan
<b>aPTT</b>	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
<b>PTT</b>	: Protrombin Zamanı
<b>TT</b>	: Trombin Zamanı
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>AT III</b>	: Antitrombin III
<b>s.c.</b>	: Subkütan
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitüs
<b>ALT</b>	: Alanin amino transferaz
<b>AST</b>	: Aspartat amino transferaz
<b>Htc</b>	: Hematokrit
<b>BMD</b>	: Vücut kütle indeksi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi

## 2. 4. TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> : Pıhtılaşma faktörleri	8
<b>Tablo 2</b> : Nadroparin kalsiyum dozları	22
<b>Tablo 3</b> : Grup I ve Grup II' nin demografik verileri	26
<b>Tablo 4</b> : Grup IA ve Grup IIA'nın hemogram (tam kan sayımı) değerlerinin karşılaştırılması	27
<b>Tablo 5</b> : Grup IA ve Grup IIA'nın biyokimya değerlerinin karşılaştırılması	29
<b>Tablo 6</b> : Grup IA ve Grup IIA'nın koagulasyon değerlerinin karşılaştırılması	30
<b>Tablo 7:</b> Anti-FIIa ve Anti-FXa değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	31
<b>Tablo 8:</b> Grup IB ve Grup IIB'nin hemogram (tam kan sayımı) değerlerinin karşılaştırılması	32
<b>Tablo 9:</b> Grup IB ve Grup IIB'nin biyokimya değerlerinin karşılaştırılması	33
<b>Tablo 10</b> : Grup IB ve Grup IIB'nin koagulasyon değerlerinin karşılaştırılması	34
<b>Tablo 11</b> : Anti-FIIa ve Anti-FXa değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	35
<b>Tablo 12:</b> Gruplar arasında subjektif vizüel analog skala ile operasyon sahasındaki renk değişikliğinin değerlendirilmesi	35

## 2. 5. ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

	<b>Sayfa no</b>
<b>Şekil 1:</b> Koagölasyon kaskadı	7
<b>Şekil 2:</b> Koagölasyon – Faktör Xa'nın çekirdek rolü	9
<b>Şekil 3:</b> K vitamini antagonistleriyle inhibe edilen koagulasyon faktörleri	16
<b>Şekil 4:</b> Heparinlerle inhibe edilen koagulasyon faktörleri	17
<b>Şekil 5:</b> Fondaparinuxun etki mekanizması	19
<b>Resim 1:</b> AMAX 200 Amelung (Trinity, Biotech) cihazı	23

## 2. 6. ÖZET

**Amaç:** Elektif total kalça ve diz protezi sonrası gelişen derin ven trombozunu önlemek için profilaktik olarak verilen nadroparin kalsiyum ve fondaparinux sodyum'un etkinlik ve güvenilirliklerinin karşılaştırılması.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya 64 TKP, 44 TDP uygulanan toplam 108 hasta alındı. Fondaparinux Grup F'i, nadroparin Grup N'yi, TKP uygulanan hastalar Grup FK ve Grup NK'yı ve TDP uygulanan hastalar Grup FD ve Grup ND'yi oluşturmaktaydı. Çalışma açık, rastgele ve prospektif olarak yapıldı. Antikoagulan profilaksi alması riskli olmayan ve doppler ultrasonografi ile derin ven trombozu olmadığı kesinleşen hastalar randomize edilmişlerdir. Antikoagulanların etkinlik ve güvenilirliği için, operasyonun 1. , 5. ve 21. günlerinde doppler ultrasonografi, tam kan sayımı, biyokimya, koagülasyon testleri, anti-FXa ve anti-FIIa plazma düzeyleri, insizyon yeri ve çevresindeki zedelenme(ekimoz) subjektif vizüel analog skalasıyla değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup FK, Grup FD ve Grup NK'da DVT'na rastlanmazken, Grup ND'de 1(%1.8) hastada proksimal DVT görüldü. Güvenilirlik açısından iki grup arasında anti-FIIa değerlerinde nadroparin lehine bir artış varken, anti-FXa üzerine etkilerinde anlamlı farklılığın olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). Takiplerimizde hiçbir hastada major kanamaya rastlanmamıştır. Ancak Grup F'de 5 (%8.3) hastada Grup N'de 2 (%3.6) hastada boşaltım gerektiren hematoma, kanama ve yaygın ekimoz görüldü. Subjektif vizüel analog skalada Grup FK'da Grup NK'ya, Grup FD'de Grup ND'ye göre anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Elektif total kalça ve diz protezi sonrası DVT gelişimini önlemede fondaparinux nadroparinine göre daha etkin olmasına rağmen, operasyon sonrası kanama ve hematoma fazla olması, ekimozun yoğunluğu dikkate alındığında güvenilirliğini bir daha düşünmek gerekir.

**Anahtar kelimeler:** Total kalça protezi; total diz protezi; derin ven trombozu; anti FXa



## 2. 7. SUMMARY

**Aim:** To compare the safety and efficacy of Nadroparin calcium and Fondaparinux sodium which were used as a profilactic agents for deep vein thrombosis (DVT) after elective total hip (THA) and knee arthroplasty (TKA).

**Patients and Methods:** 64 THA, 44 TKA totally 108 patient were randomized either for fondaparinux (group F) or nadroparin (group N). THA is group FK-NK, TKA is group FD and ND. The study was opened, randomized and prospective. The patients who weren't risky for anticoagulant prophylaxis and patients who were dear off for DVT with doppler ultrasound were randomized, in the manner of effectiveness and safety of anticoagulants, biochemistry, complete blood count, coagulation tests, anti FXa, anti FIIa plasma levels, doppler ultrasonography at 1, 5 and 21 days were considered by visual analog scala.

**Results:** DVT wasn't seen in group FK, FD and NK. In group ND, proximal DVT was seen in one (%1.8) patient. Between to groups, in the manner of safety, anti FIIa was higher in nadroparin group. There was no significant difference between two groups ( $p>0.05$ ). We did not record any major bleeding. But bleeding, extended echimosi and haematome that was needed to be drained were seen in 5 patient of group F (%8.3) and 2 patient of group N (%3.6). According to subjective analog scala, there was significant difference for group FK to group NK and for group NK to group ND ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** After elective THA and TKA fondaparinux is more effective for DVT prophylaxis compared to nadroparine. However, it's safety must be considered one more time, because of the more echimosi, bleeding and haematome.

**Key words:** Total hip arthroplasty, total knee arthroplasty, deep vein thrombosis, anti FXa

### 3. 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Elektif total kalça protezi (TKP) ve diz protezi (TDP) uygulanacak hastalar çok yüksek bir derin ven trombozu (DVT) riski ile karşı karşıyadır (1–3). DVT'nin prevalansı ve teşhis edilmediği takdirde potansiyel olarak yetersizliğe yol açan sonuçları nedeniyle tromboprofilaksi rutin bir uygulama olarak kabul edilmiş ve hem Kuzey Amerika hem de Uluslararası Görüş Birliği bildirimlerinde önerilmiştir (4 – 6). Bu koşullarda DVT'nin önlenmesi için çeşitli antitrombotik ajanlar önerilmiş olmakla birlikte, bunlar büyük ölçüde sınırlamalardan olumsuz yönde etkilenmektedir (7). Bu antitrombotik ajanların kullanımına rağmen venografik olarak kanıtlanmış DVT insidansı yine de TKP sonrası %14–40, TDP sonrası %30–56 oranında görülmektedir (4, 6). Elli yıldan daha fazla süre içinde intravenöz standart heparin (UFH) ve vitamin K antagonisti (Warfarin) DVT'nun tedavi ve profilaksisinde kullanılmış, bu antikoagulan ilaçların koagülasyon kaskadında daha

düşük selektivite göstermeleri, devamlı laboratuvar monitorizasyonu gerektirmeleri bilim adamlarını daha selektif antikoagulan arayışına itmiştir.

Bu çalışmada, elektif TKP ve TDP sonrası DVT'nin gelişmesini önlemek için profilaktik olarak verilen ve koagülasyon kaskadı üzerinde pıhtılaşma faktörleri olan Xa ve IIa üzerinden etki eden düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) Nadroparin kalsium (Fraxiparine®, Fraxodi®, Sanofi, Fransa) ile seçici Faktör Xa inhibitörlerinin yeni sınıfının ilk örneği Fondaparinux Sodyum (Arixtra®, Glaxo Smith Kline, U.S.A.)'un etkinlik ve güvenilirlikleri karşılaştırılmıştır.

## **3.2. GENEL BİLGİLER**

### **3. 2. 1. TARİHÇE**

DVT; TKP, TDP ve kalça kırığı cerrahisi sonrası en sık görülen ciddi komplikasyondur (9). Büyük oranda klinik olarak sessiz seyreder. Tromboprofilaksi yokluğunda TKP ve kalça kırığı cerrahisi sonrası %50, TDP sonrasında %60 oranında DVT gelişir (5). Hastaların kısa ve uzun dönem yaşamlarını etkileyeceğinden dolayı tüm DVT'li vakaların riskini azaltmak önemlidir.

Eklem artroplastisi sonrası popülasyondaki yüksek tromboz riskine cevap olarak son 50 yıl içerisinde ortopedik cerrahide birkaç farmakolojik ajan ileri sürülmüştür. 1960'larda Dextran'la başlayan kemoprofilaksi, 1970'lerde UFN'le devam devam etti. 1980'lerde Warfarin kullanılmaya başlandı. Bunu takiben 1990'larda DMAH kullanıldı. Selektif Faktör Xa ve direk trombin inhibitörleri son

yıllarda kullanılmaya başlandı. Literatür çalışmaları da göstermektedir ki her yeni farmakolojik ajanın kullanımıyla bir önceki jenerasyona göre bunların etkinliğinde artma görülmüştür (11- 13).

### **3.2.2. DERİN VEN TROMBOZU**

DVT veya flebotromboz, derin venlerin tromboze olarak kısmen ya da tamamen tıkanmasıdır. Trombozlar baldır venlerinde, popliteal, femoral venlerde veya iliak venlerde oluşabilir. En sık trombozun baldır venlerinde görülmesine rağmen, ölümcül akciğer embolisine neden olan trombüslerin kaynağı femoral ve iliak venlerdir. DVT, akut dönemde akciğer embolisine, geç dönemde ise posttrombotik sendroma sebep olabilir (14, 15).

Kan pıhtılaşma olayı karmaşık bir süreç olup, henüz tamamen açıklanamamıştır. Pıhtı oluşumu ve fibrinolizis dinamik bir denge oluştururlar. Bu denge, dolaşım sisteminin yapısal içeriğinde bir bozulma oluşturduğu zaman, hastayı kanama veya pıhtılaşmanın ölüme götürmesini engeller. Birçok faktör bu dengeyi bozar. Bu faktörler Virchow tarafından 3 gruba ayrılmıştır (16). DVT'nin triadı 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmış ve günümüze kadar geçerliliğini korumuştur. Virchow'a göre DVT'nin oluşumunda üç önemli faktör rol oynar (14, 17, 18). Bunlar; staz, intima lezyonu ve hiperkoagülopatidir.

#### **3.2.2.1. Staz**

Normal düzenli kan akışında, tüm şekilli elmanlar endotel yüzeyinden hücresiz plazma tabakaları ile ayrılmıştır. Staz düzenli akışı bozar ve trombositlerin endotele temas etmesine yol açar. Uyarılmış pıhtılaşma faktörlerinin kritik düzeyin altındaki yoğunluklara doğru seyrelmesini engeller. Pıhtılaşma faktörleri, inhibitörlerin gelişini geciktirir. Trombositlerin kümeleşmesini ve yavaşlayan akım içerisinde ya da staz ceplerinde fibrin oluşmasına izin verir. Venlerde kan akış hızı düşük olduğu için, staz trombüs oluşumunda etkili bir rol oynar. Kan akımı bu koşullarda, özellikle ven valvleri içinde yavaşlar. Hipoksi gelişir, fibrinolitik aktivite azalır ve böylece trombüs oluşması için uygun bir ortam doğar (14, 17, 18).

#### **3.2.2.2. İntima Lezyonu**

Damar yaralanması, doku tromboplastinin ve başka trombojenik maddelerin ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca sobendotelyal bölgedeki kollajen lifler,

trombositlerin kolayca adhezyonuna neden olur. TKP veya TDP gibi girişimler sırasında venler gerilerek, intima yırtıkları ortaya çıkabilir. Lezyonlar venöz trombüs için zemin oluştururlar (14, 17, 18).

### **3.2.2.3. Hiperkoagülopati**

Kanın viskozitesinde artış, gebelik, oral kontraseptif ilaçlar ve malign hastalıklar kanın pıhtılaşma yeteneğini artırır. Antitrombotik faktörlerdeki (Antitrombin III, Protein C ve S) konjenital bir defekt koagülasyona zemin hazırlayabilir (17, 18).

### **3.2.3. ETYOPATOGENEZ**

Kardiyovasküler sistem içinde kanın pıhtı kitlesi oluşturmasına trombozis ve bu kütleye de trombüs adı verilir. Kan pıhtısı, zedelenmiş damarda ise yaşam kurtarıcı; yaşamsal bir yapıyı besleyen damarda ise yaşamı riske edici olabilir. Ortaya çıkan trombüsün kısmen ya da tamamen parçalanması ve akımla uzak bölgelere gitmesi emboli ile sonuçlanır. Tromboz ve emboli bu nedenle yakından ilişkilidir ve genellikle tromboemboli teriminin kullanılması bu olayları belirtir (14). Trombüsün bileşimini belirleyen temel faktör, olduğu yerdeki kan akımının niteliğidir. Bu nedenle, venlerde ve arterlerde oluşan trombüsler arasında oluşum mekanizması, bileşim ve diğer nitelikler bakımından önemli farklar vardır. Venöz trombüs, kan akımının yavaş olmasından dolayı veya primer hastalık nedeniyle proteinlerinin aktivasyonuna bağlı olarak meydana gelir. Bu olayda trombositlerin katkısı azdır ve damar çeperi genellikle normaldir. Venöz trombüste, kan hücreleri fibrin ağı içinde, kandaki oranlarına uyan miktarlarda bulunurlar; bu nedenle venöz trombüs kırmızıdır ve "kırmızı trombüs" olarak adlandırılır. Venöz trombüsün çepere yapışan baş kısmından başka lümen içinde sallanan kuyruk kısmı vardır; bu kısım kolayca koparak hayati organlara taşınır ve emboli gelişebilir. Arteriyel trombüs (beyaz trombüs) oluşmasında arter çeperinin, ateroskleroza bağlı lezyonlar (ateroskleroz plağının yırtılması ile ülser oluşması gibi) tarafından bozulmuş olması kuraldır ve olayın primer nedeni trombosit doku etkileşmesine bağlı olarak trombositlerin aktivasyonudur; trombüs oluşmasında pıhtılaşma proteinlerinin aktivasyonu ikincil katkıda bulunur. Arteriyel trombüs kan akımını tıkayarak distalde iskemiye neden olur (14).

### **3.2.3.1. Pıhtılaşma Mekanizması**

Pıhtılaşma, kanamanın durması (hemostaz) sırasında damar dışında ve tromboz sırasında ise damar içinde meydana gelir. Bu durum pıhtılaşma faktörleri adı verilen ve çoğu birer plazma proteini olan, doğal maddelerin kendi aralarında belirli bir hiyerarşik düzene göre etkileşimleri sonucu oluşan karmaşık olaylar zinciridir. Pıhtılaşma olayına kısmen öncülük eden, kısmen de onunla aynı zamanda gelişen ve onunla yakından etkileşen olay trombositlerin aktivasyonudur (14).

Pıhtılaşmayı oluşturan olaylar zincirinin, pıhtılaşmanın plazmadaki (intrensek) veya dokudaki (ektrensek) başlatıcı sistemlerinin aktivasyonu ile başlatmasına göre ilk kısım farklıdır. Sonraki kısım her iki durum için ortaktır. Pıhtılaşma mekanizması Şekil 1’de görülmektedir (19).

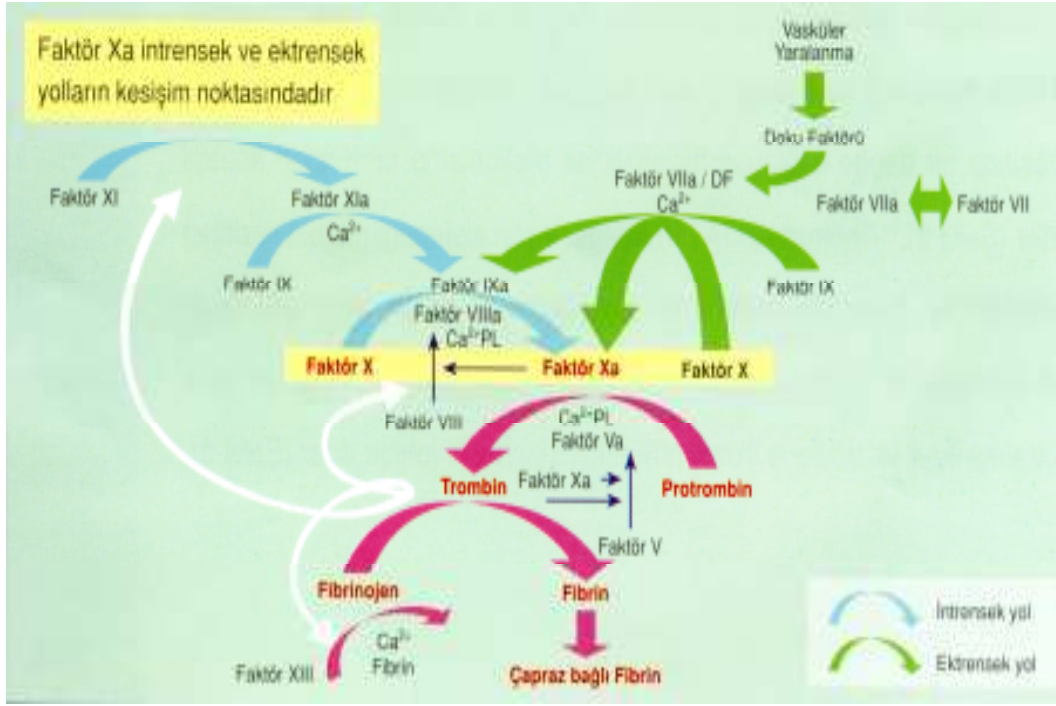
Pıhtılaşma faktörlerinin başlıcaları Tablo 1’de gösterilmiştir.

### **3.2.3.2. İntrensek yol**

Plazma içinde oluşur. Zedelenen damar çeperindeki subendotelyal kollejene temas sonucunda Hegeman faktörü (Faktör XII) aktive olur. Bu aktivasyonu Kalikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMW-K)-prekalikrein (Pre-K) kompleksi yapar. Aktive edilmiş Hegeman faktörü (Faktör XIIa), Pre-K’den kendini aktive eden Kalikrein (Ka) oluşmasını artırır. Faktör XIIa’nın başlattığı reaksiyon zincirindeki faktörlerden herbiri  $Ca^{++}$  ve diğer bazı faktörlerin yardımıyla kendisinden sonra gelen faktörü aktive eder. Böylece aktive edilmiş Faktör X (Faktör Xa) oluşur ve koagülasyonun bundan sonraki kısmı, ektrensek yolun aktivasyonuna bağlı koagülasyonda olduğu gibidir (14, 19).

### **3.2.3.3. Ektrensek yol**

Dokuda oluşan doku tromboplastini (Faktör III) tarafından başlatılır. Faktör III hem direkt olarak, hem de Faktör IX’u aktive etmek suretiyle indirekt olarak,  $Ca^{++}$  yardımı ile, Faktör X’u aktive eder; yolun bundan sonraki kısmı endojen yol ile ortaktır. İntrensek yol üzerinden oluşan koagülasyonun tamamlanması dakikalarca sürdüğü halde, ektrensek yol üzerinden oluşan koagülasyon saniyelerle ölçülecek kadar kısa zamanda olmaktadır. Ektrensek yol üzerinden olan koagülasyonun bir örneği, tek basamaklı Quick protrombin zamanı testidir (14, 19). Protrombin zamanı ektrensek ve ortak yolun fonksiyonunu belirlerken, parsiyel tromboplastin zamanı ile intrensek ve ortak yolun fonksiyonunu ortaya çıkarır.



Şekil 1. Koagülasyon kaskadı

### 3.2.3.4. Ortak yol

Pıhtılaşma yolunun ortak kısmında, Faktör Xa, Ca<sup>++</sup>'un, Labil faktör (Faktör V)'ün ve trombosit kaynaklı fosfolipid miçellerinin yardımı ile protrombin (Faktör II)'i trombin (Faktör IIa)'e dönüştürür. Faktör IIa, pıhtılaşma olayının gözle görünen kısmı olan fibrinojen (Faktör I)'in fibrine dönüşmesi olayını başlatır; önce Faktör I'in iki peptit zincirinin her birinden iki ufak peptit parçası koparılır ve fibrin monomerleri (Faktör Ia) oluşur; bir transglutaminaz'ın (aktive edilmiş faktör IIIa) yardımı ile Faktör Ia kovalent çapraz bağlarla polimerize olurlar; böylece suda çözülmeyen, plazmin ve diğer proteolitik enzimlere oldukça dirençli olan fibrin oluşur. Fibrin iplikleri dolaşımdaki eritrositleri ve kimi zaman da lökositleri hapseden kırmızı pıhtının matriksini oluşturur. Koagülasyon kaskadı böylelikle pıhtı oluşumu ve büyümesiyle sonuçlanır (Şekil 2). Faktör IIa, Faktör XIII'ün aktivasyonunda katalize eder. Ayrıca trombosit agregasyonunun güçlü bir stimülatörüdür (14, 19, 20).

Oluşan fibrinolitik sistem, oluşan pıhtının eritilmesinden sorumludur. Plazminojen, doku aktivatörleri, Faktör IIa ve trombin'in yardımıyla plazmine çevrilir. Proteolitik bir enzim olan plazmin fibrin pıhtısını parçalar. Plazmada trombin, antitrombin III (AT-III) adlı endojen madde tarafından inhibisyon altında tutulur. Bu madde diğer pıhtılaşma faktörlerini de inhibe eder. AT III düzeyinin



normal olması ve aktive edilmiş pıhtılaşma faktörlerine bağlanması, kanın akışkanlığının korunması ve trombozun önlenmesi için gerekli görülmektedir. Kanda pıhtılaşma faktörleri yanında, pıhtılaşmayı engelleyen faktörler de bulunur.

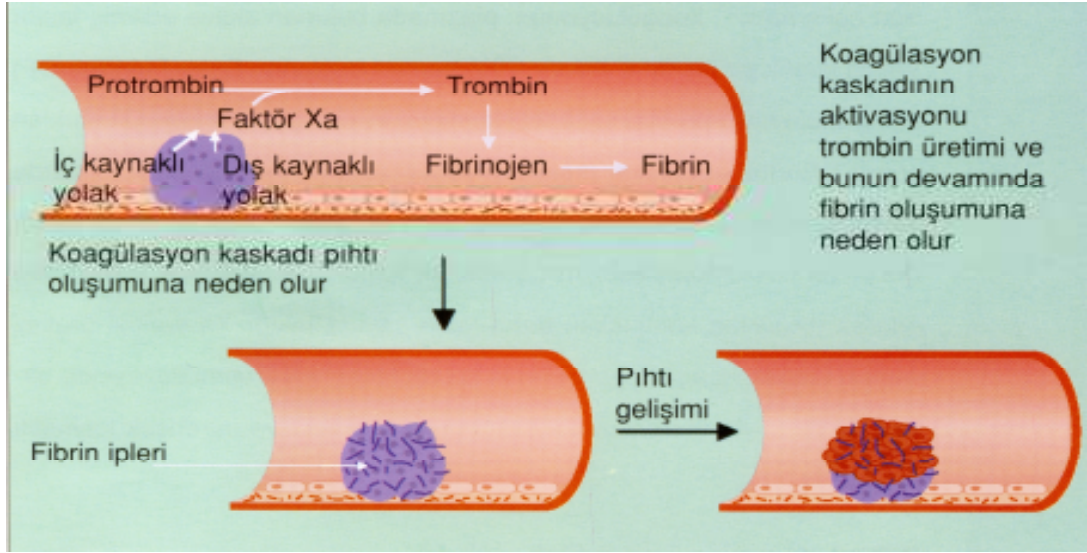
**Tablo 1.** Pıhtılaşma faktörleri

Sayısı veya Simgesi	Adı
<b>I</b>	Fibrinojen
<b>II</b>	Protrombin
<b>III</b>	Doku Tromboplastini
<b>IV</b>	Ca <sup>++</sup>
<b>V</b>	Labil Faktör (Akselatör Globulin)
<b>VII</b>	Prokonvertin
<b>VIII</b>	Antihemofilik Globulin
<b>IX</b>	Christmas Faktörü
<b>X</b>	Stuart Faktörü
<b>XI</b>	Plazma Tromboplastin Öncüsü
<b>XII</b>	Hegeman Faktörü
<b>XIII</b>	Fibrin Stabilize Edici Faktör
<b>HMW-K (Fitzgerald Faktörü)</b>	Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen
<b>Pre-K (Fletcher Faktörü)</b>	Prekalikrein
<b>Ka</b>	Kalikrein

Koagülasyon, koagülasyon faktörleri ile doku faktör yolu inhibitörü (TFPI), protein C ve protein S gibi endojen inhibitörleri arasında bir denge sağlayan fizyolojik bir mekanizma tarafından kontrol edilir (14, 20).

### **3.2.4 TROMBOEMBOLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

Venöz tromboemboli risk faktörlerinin bazıları hastaya ait iken, diğerleri cerrah tarafından kontrol edilebilen faktörlerdir. Bazı risk faktörlerinin varlığında, DVT daha kolay bir şekilde oluşabilmektedir. National Institutes of Health Consensus tarafından bu risk faktörleri şöyle sıralanmıştır (2).



**Şekil 2.** Koagülasyon – Faktör Xa'nın çekirdek rolü

### 3.2.4.1. Kalıtsal Risk Faktörleri

AT III eksikliği, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği (Disfibrinojenemi) ve plazminojen hastalıkları gibi.

### 3.2.4.2. Edinsel Risk Faktörleri

Tromboflebit ve tromboemboli öyküsü, variköz patolojilerin bulunması, obezite, ileri yaş, malignite, nefrotik sendrom, konjestif kalp yetmezliği, oral kontraseptif kullanımı, tekrarlayan cerrahi girişimler, alt ekstremitayı ilgilendiren cerrahi girişimler ve immobilite gibi.

1992 yılında yapılan THRIFT (Tromboembolic Risk Factors) konferansında (21), hastalar düşük, orta ve yüksek riskli grup olarak sınıflandırılmıştır. Düşük risk grubunda; 30 dakikadan kısa süren cerrahi girişim geçiren ve yaş grubunda risk faktörü olmayan hastalar, 40 yaşın altında daha büyük cerrahi girişime (30 dakikadan uzun) maruz kalıp, başka risk faktörü olmayan hastalar bulunmaktadır. Orta riskli grup; risk altında olan yatan hastaların büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Genel, Ürolojik, Jinekolojik, kardiyotorasik, vasküler yada nörolojik cerrahi girişimler, kalp yada akciğer rahatsızlığı, kanser veya enflamatuvar barsak hastalığı, minör travmalar ve yanıklar, önceden DVT, PE yada trombofili rahatsızlığı olanlarda yapılacak cerrahi girişimler girmektedir. Yüksek risk grubunda ise; pelvis, kalça veya alt ekstremitelerde kırık oluşumu ya da bu bölgelerde uygulanacak ortopedik cerrahi girişim, kanser tedavisi için pelvik veya abdominal cerrahi girişim, önceden DVT, PE ve trombofili rahatsızlığı olanlarda majör cerrahi girişim, alt ekstremitte paralizisi ve majör alt ekstremitte amputasyonu bulunmaktadır (21).

Cerrahi girişim uygulanan hastalarda başka risk faktörlerinin de devreye girdiği düşünülürse, ameliyat sırasındaki ve sonrasındaki risk faktörlerini de eklemek gerekir. Alt ekstremitte ortopedik girişimleri venöz tromboemboli yönünden daha yüksek risk taşırlar. Bu risk cerrahi prosedürün riskinden daha yüksektir (2). Sebeplerini şöyle sıralayabiliriz.

- 1- Kalça dislokasyonu sırasında ana femoral vende gelişen, katlanma ve oklüzyon. Bu manevra sırasında, endotelial intersellüler köprüler genişleyerek kırılır, sonuçta kollajen ve diğer prokoagülasyon maddeler sirkülasyona girer.
- 2- Ekartörler ve cerrahi manipulasyonlar aşırı venöz endotelial hasara sebep olabilir
- 3- Rimerizasyon sırasında, kemik hazırlanırken ve implantların uygulanması sırasında tromboplastin antijenlerinde artış izlenmiştir.
- 4- Metil-Metakrilatın polimerizasyonu sırasında oluşan ısı endotel hasarına sebep olabilir.
- 5- İmmobilizasyon ve yatak istirahati venöz staza sebep olabilir (18, 22).

Ameliyat sonrası dönemde hastanın uzun süre immobilize edilmesi DVT'nin en önemli nedenlerindendir. Ameliyat sonrası erken dönemde yapılacak rehabilitasyonla, pasif ve aktif hareketlerle venöz sistem üzerindeki adele kontraksiyonları harekete geçirilmez ise DVT için uygun zemin hazırlanmış olur (17).

DVT'nun ameliyattan sonra değil de, ameliyat sırasında başladığı tespit edildikten sonra tek başına ameliyat sonrası profilaksiye güvenmek yerine, amaliyat içerisinde önlem alma konusu önem kazanmıştır. TKP sırasında kan dolaşımında bulunan trombin oluşturan kompleksler ve fibrin oluşturan maddeler işaretlenerek trombogenezin aktivasyonun ameliyatın başında başlamadığı tesbit edilmiştir. Daha çok femur hazırlanırken bu olayın başladığı ve çimentosuza göre çimentolu uygulanan protezlerin yerleştirilmesi sırasında arttığı görülmüştür. Ameliyatın bu safhasında ayrıca femoral venöz oklüzyon gelişebilir. Femoral kanaldan femoral ven içerisine Faktör III ve diğer intramedüller prokoagülanlar salınırlar ve sonuçta femoral vende tromboz aktive olur. Kanal hazırlanması ve komponentin yerleştirilmesini kısa tutarak femoral vendeki oklüzyon süresini azaltmayı amaçlamak gerekmektedir (2, 23). Femur hazırlanmaya başlamadan birkaç dakika

önce selektif olarak heparin uygulamasının, trombojenik uyarıyı azalttığı veya bloke ettiği görülmüştür (23).

### **3.2.5. TANI**

DVT sıklıkla bacakta tibial venlerde, soleal sinüslerde başlamakta ve sonra giderek uyluğa doğru ilerlemektedir. Bu nedenle ilk bulgular bacakta ortaya çıkar. Trombozun olduğu lokalizasyonda duyarlılık, ısı artışı, şişlik, hareketlerde ağrı ve pozitif Homan's bulgusu DVT'nin klasik bulgularıdır. Ancak kesin tanı için yeterli değildir. DVT'nin klinik muayene ile kesin tanı konma şansı %50–90 arasındadır. Bazı tanı yöntemleri ile kesin tanı konma şansı oluşmakla beraber kesin tanı koydurucu bir yöntem henüz daha bulunmamıştır.

#### **3.2.5.1. DVT Tanısında Kullanılan Yöntemler**

- a- Radyoaktif Madde ile İşaretlenmiş Fibrinojen
- b- İmpedans Pletismografi
- c- Venografi
- d- Doppler Ultrasonografi
- e- Magnetik Rezonans Venografi

#### **3.2.5.1.a. Radyoaktif Madde ile İşaretlenmiş Fibrinojen**

Bu yöntem invazif olmayan fakat pahalı ve zaman alan bir tetkiktir. Tiroid bezinin iyotla blokajından sonra kalp üzerinde bulunan radyoaktivitenin bir yüzde değeri alt ekstremitte üzerinde belirli bölgelerden de elde edilir. Bir alanda %20 yada daha fazla bir artış, altta bulunan trombüs varlığına işaret eder. Yapılan tetkik, yalnız trombüsün aktif oluşması ve yayılması esnasında pozitiftir. Bundan dolayı tromboz olayının başladığı zamanda araştırılırsa iyi sonuç alınır. Bu tetkik yapıldığı zaman yüzeysel tromboflebit, hematoma, selülit, ödem varsa bu durumlar radyoaktivite tutulumuna yol açacağından sonuç değersiz olacaktır (14).

#### **3.2.5.1.b. İmpedans Pletismografi**

Semptomatik hastalarda DVT tespitinde kullanılan invazif olmayan testlerdir (24). Venöz tıkanıklık veya venöz trombüs oluşması esnasında venedeki kan akımı hacmindeki değişmeyi kayıt etme esasına dayanır. Bu yöntemin dezavantajı bacak venlerindeki trombüsü ve eski posttrombotik sekelleri tespit edememesidir (25).

### **3.2.5.1.c. Venografi**

Kontrast metaryelin enjeksiyonu ile ekstremitenin venöz sisteminin direkt görülebilmesi, venöz trombus teşhisini koymada ve tutulumun genişliğini tespit etmede en uygun metottur. Enjeksiyon, yüzeysel venler turnike ile tıkalı tutulurken genellikle ayak bölgesinden yapılır (2). Venografide akut DVT tanısının en güvenilir kriteri en azından iki radyografide sabit lümen içi dolun defektinin gösterilmesidir (14).

Venografi altın standart teknik olarak düşünülse de bu tetkikinde sıkıntıları vardır. Tetkikin hasta için kolay bir tetkik olmadığı, ağırlı olması, kontrast maddeye karşı reaksiyon riski olduğu, kontrast madde verildikten sonra trombozun gelişmesi riski ve tetkikin pahalı olmasıdır (26). Geçmişte iyonik kontrast maddelerin zaman zaman tromboz komplikasyonu oluşturduğu görülmüş olup, son yıllarda iso-osmolar, iyonik olmayan kontrast madde ile risk azalmıştır (27–29). Diğer invazif olmayan tetkiklere göre venografi distal trombusu ve tam tıkanma yapmayan trombusu daha iyi gösterebilirken (27), pelvik tromboz hakkında sınırlı bilgi verir (30). İncelemelerin %4-12'sinde bazı damarları hiç doldurmayan veya eksik dolduran yetersiz venografiler rapor edilmiştir. Bu durumda venografinin hassasiyeti ve özgüllüğü %100 olmayabilir (28).

### **3.2.5.1.d. Doppler Ultrasonografi**

Semptomatik hastalarda DVT tespitinde kullanılan invazif olmayan tetkiktir. Doppler USG taraması ile venöz trombusları yüksek duyarlılıkla tespit edebilmektedir. Bu testin başarısı muayene yapan kişinin bireysel deneyimine bağlı olup, prensibi lümen içindeki trombusun ortaya çıkardığı sinyal değişikliklerinin kayıt edilmesine dayanır. Duyarlılığı %90 kadardır fakat venöz kan akımını bozan hematom, baker kisti gibi durumlar sonucu yanıtlanabilir. Doppler değerlendirilmesine real-time B-mode görüntülemesi eklendiğinde venöz trombusun tespiti ve karakterizasyonu daha kolay hale gelmiştir. Renkli akım Doppler ise bacak venlerinden iliak venlere kadar yüksek duyarlılıkta incelenmesine izin verir. Alt ekstremitte DVT'unda bu cihazlarla trombusu teşhis etmedeki duyarlılık %71–91 arasında, özgüllük ve doğruluk %95–98 oranlarına çıkmıştır (31). Daha da önemlisi artık negatif bir dubleks ultrasonografi sonucu venografi yapılmasına gerek duyulmaksızın tanıyı ekarte ettirebilmektedir. Bu tetkik yöntemi altın standart olan venografinin yerini almaktadır. Aynı zamanda; distal trombozlara kıyasla, proksimal trombozları tespiti daha fazla duyarlılığa sahiptir (32–35), zira proksimal derin ven

trombozlarının PE (33) ve post-trombotik sendrom (36) oluşturma riskleri daha yüksektir.

#### **3.2.5.1.d. Magnetik Rezonans Venografi**

İnvasif olmayan bir tetkik olup akım özelliklerine göre damarları ayırt etme özelliği vardır. Pelvis venöz sistemindeki trombüsleri ortaya çıkarabilen tek tarama özelliğine sahiptir. Konvansiyonel magnetik rezonans venografi, asetebuler travma ve pelvik travma sonrasında gelişen gizli DVT’u teşhis edebilme özelliğine sahiptir (27, 30, 37, 38). Pahalı bir tetkik olması ve yatak başında yapılamaması dezavantajlarıdır.

### **3.2.6 DVT PROFİLAKSİSİ**

DVT riskini azaltmak için çok sayıda mekanik ve farmakolojik yöntemler kullanılmıştır.

#### **3.2.6.1. Mekanik yöntemler**

- 1- Antiembolik çoraplar; Yüzeysel venlerin kan akımını derin venlere kanalize ederek derin ven akımını artırır. Femoral ven akış hızını %150 artırır.
- 2- Pnömatik kompresyon cihazları; Mekanik etki ile venöz drenajı artırır. Hasta mobilize oluncaya kadar kullanılır. Dezavantaj olarak toleransını düşürür.
- 3- Yatak içi egzersizler; Aktif ayak bileği hareketi femoral ven akımını %100, pasif ayak bileği hareketi %50 artırır.
- 4- Sürekli pasif hareket yaptıran cihazlar.
- 5- Vena cava filtreleri; DVT riski yüksek olan hastalarda kullanılabilir. Dezavantajı, rutin kullanımı pratik değil, aynı zamanda fiyat açısından avantajı yok (15).

#### **3.2.6.2. Farmakolojik yöntemler**

DVT’nun akut tedavisi ve sekonder oluşumunun önlenmesinde antikoagulan tedavinin uygulanmasının etkinliği gösterilmiştir. Gelişmiş etkinlik ve güvenlik profiline, düşük monitorizasyon gereksinimine sahip yeni ajanların kullanılabilirliği tromboprofilaksinin uygun bir şekilde yapılmasında hekime yardımcı olabilmektedir. Günümüze kadar DVT’nun profilaksisinde kullanılan ilaçlar şunlardır.

- a- Dekstran
- b- Aspirin
- c- Vitamin K Antagonistleri
- d- İntravenöz Standart Heparin(UFN)
- e- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin(DMAH)
- f- Direk Trombin İnhibitörleri(Lepirudin, desirudin, bivalirudin, argatroban )
- g- Sentetik, İndirek F Xa İnhibitörleri(Fondaparinux)

#### **3.2.6.2.a. Dekstran**

Antitromboembolik ilaç olarak 1970’li yıllarda sıkça kullanılmıştır. Molekül ağırlığı 40.000 ve 70.000 dalton olan dekstran polisakkarit yapıdadır. Plazma volümünü ve kan akıcılığını artıran etki gösterir. Ayrıca trombosit fonksiyonunu azaltıp, trombüs yapısını zayıflatıcı özelliği antitromboembolik olarak kullanılabilmesinin göstergesidir. Volüm artırıcı etkisiyle kalp ve böbrek hastalığı olanlarda riskli olması ve zaman zaman kanamaya neden olması dolayısıyla artık profilaksi amaçlı kullanılmamaktadır (39).

#### **3.2.6.2.b. Aspirin**

Trombosit fonksiyonları üzerine etkili olan aspirin, kolay kullanımı, yan etki azlığı ve ucuz olması dolayısıyla DVT profilaksisinde kullanılmasına karşın hala tartışmalıdır. 1970’li yıllarda düşük doz aspirin ile profilakside iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir; ancak daha sonraki yıllarda trombosit agregasyonunun venöz değil, arteriyel dolaşımında önemli olduğunun kabul edilmesiyle, DVT’de aspirinin yeri olup olmadığı son yıllara kadar tartışılmıştır. Ancak son çalışmalarda, aspirinin DVT’de koruyucu olarak kullanılabilmesini göstermiştir. Siklooksijenaz I ve II’yi nonselektif olarak inhibe ederek prostoglandin sentezi engellenmiş olur (40, 41).

#### **3.2.6.2.c. Vitamin K Antagonistleri**

Warfarin, kalça cerrahisinde antitromboembolik ilaç olarak 40 yıldır kullanılmaktadır. Fizyolojik koagulasyonda inaktif proteinlerin sentezlenmesini sağlayarak, protein C ve S’e etkilediği gibi Faktör II, VII, IX ve X’un karaciğerde karboksillenmesine engel olur (Şekil 3). Warfarin direk olarak koagulasyon faktörlerinin inhibisyonundan ziyade, aktif moleküllerin sentezini engelleyerek etki gösterdiğinden, terapötik antikoagulan seviyesine ulaşması günler alabilir (42). Antikoagulan etkisi 24–36 saat sonra görülür. Gerçek antikoagulan etkisi 72–96 saat sonra değerlendirilir. Dolayısıyla, warfarin tedavisinde ilk dozla birlikte erken antikoagulan etki için heparinizasyon gereklidir. Warfarinin monitorizasyonu







UFN ve DMAH'ler uygulandıktan sonra, uygulama dozuna bağılı olarak endotelden TFPI salınır. TFPI artışı aslında heparinin antikoagulan etkisinin yaklaşık 1/3'ünden sorumludur. Heparinin etkisinin kalan 2/3'ü AT-III tarafından sağlanmaktadır (50). Ancak UFN uygulamasından sonra endotelde TFPI tükenir. Etkisi geçince tükenmiş olan TFPI nedeniyle bir çeşit "geri çekilme" etkisi meydana gelir ve koagülasyon süreci yeniden aktive olabilir (51). DMAH kullanılması TFPI'nin serbestleşmesine de sebep olur. Bu da antikoagulan etkinin güçlenmesine sebep olur. UFN birçok pıhtılaşma faktörüne etki ederken, DMAH özellikle Faktör Xa üzerine etki eder. Bu durumda heparin, uzamış pıhtılaşma zamanı (aPTT, TT) ile kanama riskini artırırken, DMAH; antitrombin aktivite üzerine etkisi olmaması dolayısıyla aPTT'ye minimal etki ederek kanama riskini azaltır. UFN'de anti-Faktör Xa etkisinin anti-Faktör IIa etkisine oranı 1/1 iken, DMAH'de bu oran 3/1'dir. UFN'nin trombositlerin kümeleşmesini önleyici etkisi mevcutken, DMAH'ler üzerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki, trombosit kümeleşmesi üzerine etkisi heparine göre 1/10 oranındadır (40).

DMAH'lerin plazma proteinlerine daha az bağlanma ve bunun getirdiği düşük intrasellüler degradasyon oranı, UFN'e göre daha yüksek ve daha öngörülebilir bir biyoyararlanıma sahip olmalarına sebep olur. Dolayısıyla subkütan (s.c.) yoldan uygulandıktan sonra daha tutarlı bir antikoagulan etki gösterirler (52). DMAH'ların biyoyararlanımı s.c. enjeksiyon ardından %100'lere varırken, UFN yaklaşık %30 biyoyararlanıma sahiptir (53, 54).

DMAH'lerin eliminasyonu neredeyse tamamı renal yoldan gerçekleşir; verilen dozun %80-90'ı idrarda ve yalnızca %1-2'si feçesten olmaktadır. Yarılanma ömrü 3-18 saat arasında değişmektedir. DMAH'lerin kan seviyesi direkt olarak ölçülemez. Ancak klinik araştırmalar için anti-Faktör Xa ve anti-Faktör IIa aktivitesi ölçülebilir. UFN'ye göre DMAH üç kat daha az trombostopeniye sebep olur. Reversibl TSP için en geç haftalık trombosit sayımı yapılması gereklidir (55).

#### **3.2.6.2.f. Direk trombin inhibitörleri**

Hirudin, lepirudin, desirudin, bivaluridin ve ximelegatran trombinini direkt olarak inhibe eden sentetik ilaçlardır. Oral olarak alınabilmeleri, plazma proteinlerine bağlanmadıkları için doz-cevap ilişkisini önceden kestirilebilmesi, TSP'ye neden olmamaları ve monitorizasyona gerek duyulmaması avantajı iken, Avrupa da çalışmalar hala devam etmektedir (56).

### **.3.2.6.2.g. Fondaparinuks Sodyum (Arixtra®)**

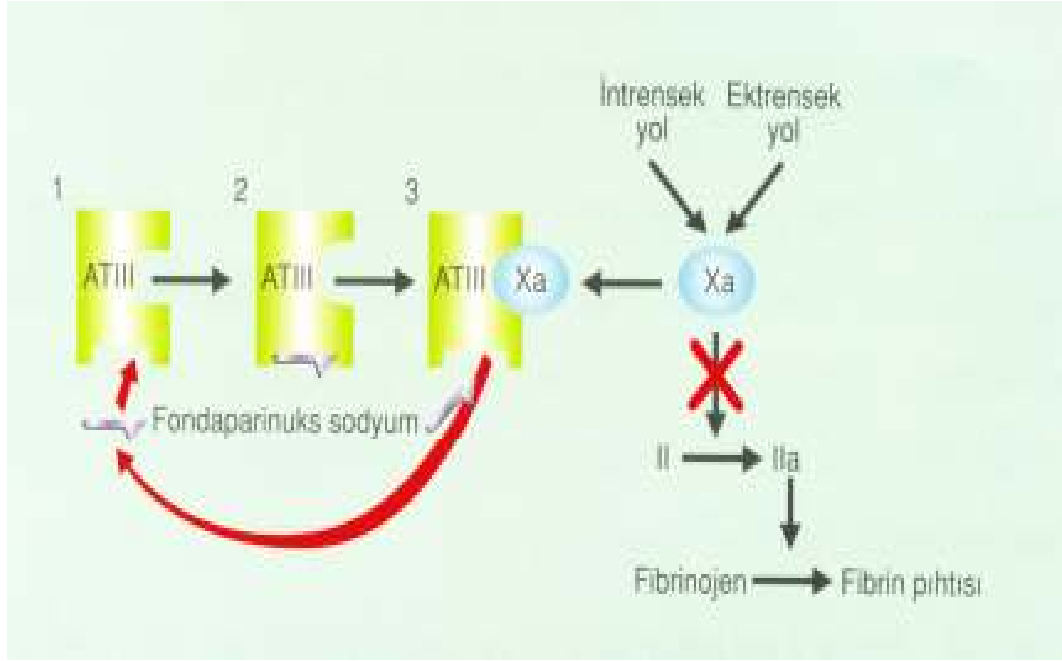
Tamamı glükoz, glikozamin ve sellobiozdan sentezlenmiş temel yapı taşlarından kimyasal sentez yoluyla elde edilen beş sakkarid ünitesinden oluşmuş bir molekül olan, yeni bir pentasakkarittir (57).

Plazmadaki tek hedefi AT-III'e kuvvetle bağlanmak ve böylece Faktör Xa aracılığıyla doğal olarak meydana gelen inaktivasyonunu artırmak üzere çok özel olarak tasarlanmıştır (58). Faktör Xa'nın seçici bir inhibitörüdür. Fondaparinuks'un her molekülü belirli bir bölgedeki bir AT-III molekülüne oldukça yüksek bir afiniteyle bağlanır. Bağlanma hızlı, non-kovalent ve geri dönüşümlüdür. AT-III'teki pentasakkarit bağlanma bölgesine yaklaşır ve yüksek afiniteyle bağlanır. Bu bağlanma AT-III'te konformasyonel değişikliği indükleyerek faktör Xa'yı bağlayan arginin kalıntısı içeren bir döngü sergiler. Arginin içeren döngüye maruziyet, AT-III'ün Faktör Xa'ya afinitesini artırarak AT-III'ün faktör Xa'ya karşı doğal inhibitör etkisini kuvvetlendirir. AT-III, Faktör Xa'ya kovalent bağlandıktan sonra, daha ileri bir konformasyonel değişiklik fondaparinuksu değişmemiş olarak bağlanma bölgesinden serbest bırakır. Böylece, fondaparinuks serbest kalınca daha fazla AT-III molekülünün Faktör Xa'ya bağlanmasını katalize eder (Şekil 5) (67).

Ayrıca, fondaparinuks aktivitesi AT-III varlığına bağlı olduğundan, doz aşımı durumunda AT-III fondaparinuksun antikoagulan aktivitesinide sınırlamayacaktır. AT-III doyduğunda fondaparinuksun antitrombotik etkisi plato yapar ve hızla böbreklerden temizlenir. Trombin üzerine doğrudan etkisi yoktur (59). Bununla birlikte, Faktör Xa'nın nötralizasyonu hem ektrensek hem de intrensek yollarla trombin üretiminin etkin ve lineer doza bağımlı inhibisyonuyla sonuçlanır (60–62). Trombositler üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır (62).

Heparine kuvvetle bağlanabilen bir katyonik protein olan protamin, heparinin doz aşımı durumunda kullanılır (7). Protamin DMAH kullanımında da önerilir. Fundoparinuks doz aşımında da indüklenen trombin üretimi inhibisyonunun rekombinant aktive edilmiş Faktör VII (rVIIa, NovoSeven®) ile önemli ölçüde tersine çevrilmiştir (63).

Fondaparinuks'un plazma preteinlerine az oranda bağlanması s.c. enjeksiyondan sonra %100'lere varan biyoyararlanımına sebep olur. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 17–20 saattir. Eliminasyonu renal yoldan gerçekleşir (63- 65).



Şekil 5. Fondaparinuksun etki mekanizması

### **3. 3. HASTALAR VE YÖNTEM**

Bu çalışma Eylül 2005 ile Eylül 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dalının ortak katkıları ile yapıldı. Çalışma protokolü için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. Hastalara yapılacak tetkikler hakkında bilgi verildi ve izinleri alındı.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve Ortopedi servisinde yatırılarak tedavi gören, tanısı konulmuş, primer ve sekonder kalça ve diz osteoartriti bulunan 128 hasta çalışmaya alınmıştır. Ancak; 5 hastaya rejonel anestezi, 8 hastaya sementli TKP yapıldığı, 7 hastada boşaltım gerektiren hematoma, kanama ve yaygın ekimozdan dolayı 4. gün ilaçları kesilerek çalışmadan çıkarıldı. Ancak; çalışmamızın sonuçlar kısmında değerlendirilmeye alındı.

Çalışmaya dahil edilen, TKP uygulanan hastalarda sementsiz, TDP uygulanan hastalarda sementli protez kullanılmıştır.

25-70 yaşında, hospitalize edilmiş hastalar, doppler USG tetkikinde DVT açısından negatif bulunmaları halinde, randomize edilmişlerdir.

Aşağıdaki grupta yer alan hastalar, çalışma dışı bırakılmışlardır;

- 1- Geçirilmiş PE veya DVT öyküsü
- 2- Çalışma dönemi öncesinde herhangi bir antitrombosit veya antikoagulan ilaç tedavisi
- 3- Son bir ayda majör ortopedik cerrahi geçirme öyküsü
- 4- Son üç ay içinde beyin ve göz ameliyatı geçirme öyküsü
- 5- Malignite öyküsü
- 6- Son altı ayda miyokard infarktüsü ve inme öyküsü
- 7- Heparin ve iyot-radyoopak madde allerjisi
- 8- Antitrombin, protein C veya protein S eksikliği
- 9- Kontrol altında olmayan ciddi hipertansiyon (HT) (diastolik kan basıncı >120 mmHg; sistolik kan basıncı >200 mmHg)
- 10- Hepatik ve renal yetmezlik.

Çalışmaya alınan hastalar iki gruba ayrıldı.

Fondaparinux Sodyum uygulanan hastalar Grup F'i, bunun içinde de TKP yapılanlar Grup FK'yı, TDP yapılanlar Grup FD'yi oluşturdu.

Nadroparin kalsiyum uygulanan hastalar Grup N'yi, bunun içinde de TKP yapılanlar Grup NK'yı, TDP yapılanlar Grup ND'yi oluşturdu.

Hastanede kaldıkları süre zarfında tüm hastalara subkutan yolla nadroparin kalsiyum ve fondaparinux sodyum uygulanmıştır. İlk doz nadroparin kalsiyum da preoperatif olarak, ameliyattan 12 saat önce verilmiştir; ikinci doz postoperatif olarak, ameliyattan 12 saat sonra verilmiştir. Günlük nadroparin dozu standart bir protokole göre, hastanın vücut ağırlığına göre günde tek doz olarak ayarlanmıştır Tablo 2 (31). Fondaparinux sodyum ise ameliyattan 6 saat sonra başlanarak günde tek doz 2,5 mg uygulanmış, devamında da aynı dozla 24 saatte bir olacak şekilde 21 gün profilaksiye alınmıştır (34, 38, 56). TDP uygulanan tüm hastalara 21 gün boyunca elastik bandaj kullanılmış ve tüm hastalar operasyonun en geç 3-4. günü mobilize edilmişlerdir.

Bütün hastalardan ameliyat öncesi, ameliyatın 5'inci ve 21'inci günlerinde, tam kan sayımında; Hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) ve trombosit sayısı, biyokimya

parametrelerinden BUN, kreatinin, AST, ALT, direk ve indirek bilirubin değerleri, koagulasyon parametrelerinden; trombin zamanı (TT), protrombin zamanı (PTT), aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), PT INR, fibrinojen ve AT-III değerlerinin ölçümü aynı gün yapılmış, anti FIIa ve anti FXa sitratlı vakumlu koagulasyon tüplerine alındıktan sonra 2500 g'de 20 dk santrifüj edilerek test plazması edildi ve endorf tüplerine bu plazmalar alınarak -80° de saklandı, çalışılacak kit sayısına ulaşılınca endorf tüplerindeki donmuş plazma kendi halinde

**Tablo 2.** Nadroparin kalsiyum dozları

Hastanın ağırlığı (kg)	Ameliyat öncesi dozu (ml)	Ameliyat sonrası dozu (ml)
50 kg ve altı	0.2 ml	0.3 ml
51-70 kg	0.3 ml	0.4 ml
71-95 kg	0.4 ml	0.6 ml

\*Her mililitre 9500 Uluslar arası Faktör Xa İnhibitör Ünite nadroparin calsiyum içerir.

çözöldükten sonra, anti FXa değerini bulmak için American diagnostica inc. Firmasının Heptest® No. 830 kitine ve anti FIIa değerini bulmak için AMAX firmasının Faktor II Deficient Plasma (Proscedure No. F2D) kitine eklendi. AMAX 200 Amelung (Trinity, Biotech) (Resim 2) cihazından geçirilerek anti FIIa değeri % (yüzde) olarak, anti FXa değeri U/ml olarak belirtildi.

Ayrıca hastaların; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kütle oranı, operasyon süresi, intraoperatif kanama miktarı, intraoperatif verilen kan miktarı, postoperatif verilen kan miktarı, operasyonun tipi (TKP, TDP), artroplastisi türü (çimentolu veya çimentosuz), majör kanama, operasyon sahasında zedelenme subjektif bir vizüel analog skalası ile değerlendirilmiş ve sonuçlar kaydedilmiştir.

Subjektif vizüel analog skalasında (78) hem TKP uygulanan hem de TDP uygulanan hastaların insizyon yeri ve çevresindeki ciltte meydana gelen renk değişiklikleri 5 puan üzerinden değerlendirilmiş, postoperatif 5. ve 21. günlerde elde edilen değerler kaydedilmiştir. İnsizyon yeri ve çevresindeki renk değişikliğinin değerlendirilmesinde; 0 puan, renk değişikliği yok

1 puan, açık sarı

2 puan, koyu sarı

3 puan, sarı ancak avuç içi alanından büyük

4 puan, sarı-siyah

5 puan, sarı-siyah ancak avuç içi alanından büyük

puanlama sistemi kullanılıp değerler kaydedilmiştir.



**Resim 1.** AMAX 200 Amelung (Trinity, Biotech)

Grup F'de yer alan 65 hastanın 5'si reyonel anestezi yapıldığı için çalışmadan çıkarıldı. Grup FK'dan 2, Grup FD'den 3 hasta boşaltım gerektiren hematoma, kanama ve yaygın ekimozdan dolayı 4. gün ilaçları kesilerek çalışmadan çıkarıldı.

Grup N'de yer alan 62 hastanın 7'si reyonel anestezi yapıldığı için, Grup ND'den 2 hasta boşaltım gerektiren hematoma, kanama ve yaygın ekimozdan dolayı 4. gün ilaçları kesilerek çalışmadan çıkarıldı.



Grup F ve Grup N’de boşaltım gerektiren hematoma, kanama ve yaygın ekimozdan dolayı çıkarılan bu 7 hasta çalışmamızın sonuçlar kısmında değerlendirilmeye alındı.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Grup FK, Grup FD, Grup NK, Grup ND’de yer alan hastaların tüm istatistiksel verileri SPSS 13.0 Windows programı (SPSS Inc Chicago, Illinois) ile değerlendirilmiştir.

Grup FK, Grup FD, Grup NK, Grup ND’de yer alan hastalarda ölçülebilen verilerin analizleri Kolmogorov- Smirnov Z testi ile yapılmış olup, normal dağılan veriler  $X \pm Sd$  olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki fark, student’s t testiyle yapıldı. Zamanlar arasındaki farklılık Repeated Measures ANOVA testi kullanılarak bakıldı. Hangi zamanın farklı olduğu ise Bonferroni testi kullanılarak yapılmıştır.

Normal dağılmayan ölçülebilen veriler Medyan (Min-Max) olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farklılığa Kruskal Wallis Varyans analizi kullanılarak bakıldı. Hangi grubun farklı olduğuna ise Bonferroni düzeltilmiş Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. İki zaman arasındaki farklılığa ise Wilcoxon rank testi kullanılarak bakıldı.

Sayılabilen veriler ise yüzde (%) olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farklılığa Chi-Square testi kullanılarak bakıldı. Anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### **3. 4. BULGULAR**

Çalışmaya alınan toplam 108 hastanın 55'ini Grup F, 53'ini Grup N oluşturmaktaydı. Grup F içindeki 60 hastanın 38'sine TKP uygulandı, Grup FK'yı oluşturdu. Bununda 2'sinde boşaltım gerektiren hematoma, kanama ve yaygın ekimozdan dolayı 36'sı (%65.5) çalışmaya dâhil edildi. 22 hastaya TDP uygulandı, Grup FD'yi oluşturdu. Bununda 3'ün de boşaltım gerektiren hematoma, kanama ve yaygın ekimozdan dolayı 19'u (%34.5) çalışmaya dahil edildi. Toplamda Grup F'den 5 hasta (%8.3) çalışmadan çıkarıldı. Grup N içindeki 55 hastanın 28'ine (%52.8) TKP uygulandı, Grup NK'yı oluşturdu. 27 hastaya TDP uygulandı, Grup ND'yi oluşturdu. Bununda 2'in de boşaltım gerektiren hematoma, kanama ve yaygın ekimozdan dolayı 25 hasta (%47.2) çalışmaya dâhil edildi. Grup N'de de 2 hasta (%3.6) çalışmadan çıkarılmış oldu. Ancak; sonuçlar kısmında antikoagulanların güvenilirlikleri için değerlendirilmeye alındı.

Grupların cinsiyet dağılımları; Grup F, 21 erkek (%38.2) ve 34 bayan (%61.8) hastadan oluşmaktaydı. Grup N, 2 erkek (%3.8) ve 51 bayan (%96.2) hastadan oluşmaktaydı.

Gruplarda kaydedilen demografik veriler tablo 3’de özetlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 3.** Gruplarda kaydedilen demografik veriler

	Grup I n: 55 (X ± Sd)	Grup II n: 53 (X ± Sd)	t	p
<b>Yaş (yıl)</b>	58.7 ± 13.6	60.0 ± 8.4	0.6	0.50
<b>Boy (metre)</b>	1.63 ± 0.07	1.6 ± 0.05	1.5	0.08
<b>Kilo (kg)</b>	72.5 ± 12.6	75.2 ± 11.0	1.3	0.20
<b>BMD (m<sup>2</sup>/kg)</b>	27.2 ± 4.4	28.7 ± 4.1	2.2	0.05
<b>OS (dk)</b>	99,18± 20,6	91,7± 21,6	1,1	0.13
<b>İKM (ml)</b>	390,0± 168,1	364,7± 144,2	0,9	0.31
<b>İVKM (ml)</b>	614,4± 236,2	648,0± 258,4	2,7	0.07
<b>PVKM (ml))</b>	525,4± 169,7	509,4± 155,9	1,7	0.40

Gruplarda mevcut DM dağılımı; Grup F’de 5 (%9.1) , Grup N’de 4 (%7.5) hasta da DM mevcuttu.

Gruplarda mevcut HT dağılımı; Grup F’de 12 (%21.8), Grup N’de 10 (%18.9) hasta da HT mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 3 haftalık takipleri sırasında, Grup ND’de TDP uygulanan 1 (%1.8) hastada 21. gün yapılan Doppler USG’sinde proksimal DVT saptandı. Kalp Damar Cerrahisiyle konsülte edilerek heparin tedavisine başlandı.

#### TKP uygulanan hastalarda;

Grup FK ve Grup NK hastaların Hb, Htc. ve Trombosit değerlerinde; Grup FK ve Grup NK’nın kendi içlerinde 5. ve 21. gün değerleriyle, 1. gün değerleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Ancak 5. ve 21. günler arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Grup FK ve NK aralarında; 1.gün, 5. gün ve 21. gün değerlerinde fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Grup FK ve Grup NK’nın hemogram (tam kan sayımı) değerlerinin karşılaştırılması

	n	1. gün X ± Sd	5. gün X ± Sd	21. gün X ± Sd	F	p
<b>Grup FK</b>	35	13.3 ± 1.4 <sup>*bc</sup>	11.5 ± 1 <sup>*a</sup>	12.1±1.4 <sup>*a</sup>	22.9	0.01
<b>Hb (g/dl)</b>						
<b>Grup NK</b>	29	12.8 ± 1.5 <sup>*bc</sup>	11.4 ± 0.9 <sup>*a</sup>	11.8±1.0 <sup>*a</sup>	11.3	0.01
		t:1.4 p:0.15	t:0.25 p: 0.8	t:1.0p:0.3		
<b>Grup FK</b>	35	38.3 ± 3.8 <sup>*bc</sup>	40.9 ± 4.2 <sup>*a</sup>	35.6±3.8 <sup>*a</sup>	10.6	0.01
<b>Htc (%)</b>						
<b>Grup NK</b>	29	37.0±4.04 <sup>*bc</sup>	33.0 ± 2.7.0 <sup>*a</sup>	34.6±2.7 <sup>*a</sup>	16.07	0.01
		t:1.3 p: 0.2	t:0.9 p:0.3	t:2.1p:0.06		
<b>Grup FK</b>	35	238.9±629 <sup>*bc</sup>	235.5±118.0 <sup>*a</sup>	292.8±80.5 <sup>*a</sup>	9.7	0.01
<b>Trombosit(10<sup>3</sup>/µl)</b>						
<b>Grup NK</b>	29	229.0±630.1 <sup>*bc</sup>	213.2± 59.4 <sup>*a</sup>	276.2±92.2 <sup>*a</sup>	7.3	0.03
		t:0.9 p:0.35	t:0.9 p:0.3	t:0.7 p:0.4		

**a:** 1. güne farklı olan grubu gösterir.

**b:** 5. güne farklı olan grubu gösterir.

**c:** 21. güne farklı olan grubu gösterir.

**•:** Anlamlık sayısı (P<0.05)

Grup FK ve Grup NK'nın BUN, Kreatinin değerlerinde; hem grup içinde, hem de gruplar arasında 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Grup FK ve Grup NK'nın AST değerlerinde; Grup NK'nın kendi içlerinde 5. ve 21. gün değerleriyle, 1. gün değerleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Ancak 5. ve 21. günler arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Gruplar arasında 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Grup FK ve Grup NK'nın ALT değerlerinde; Grup NK'nın kendi içlerinde 5. ve 21. gün değerleriyle, 1. gün değerleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Ancak 5. ve 21. günler arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Gruplar arasında 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Grup FK ve Grup NK'nın total ve indirekt bilirubin değerlerinde; hem grup içinde, hem de gruplar arasında 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

Grup FK ve Grup NK'nın PT ve PTZ değerlerinde; Grup FK'nın kendi içinde ve gruplar arasında, 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Ancak; Grup NK'nın kendi içinde ki 5. ve 21. gün değerleriyle, 1. gün değerleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

Grup FK ve Grup NK'nın aPTT değerlerinde; Grup FK'nın kendi içinde ve gruplar arasında, 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Ancak; Grup NK'nın kendi içinde ki 5. ve 21. gün değerleriyle, 1. gün değerleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

Grup FK ve Grup NK'nın PT INR, AT-III değerlerinde; Grup FK'nın kendi içinde ve gruplar arasında, 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Ancak; Grup NK'nın kendi içinde ki 5. ve 21. gün değerleriyle, 1. gün değerleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

Grup FK ve Grup NK'nın fibrinojen değerlerinde; Grup FK'nın kendi içinde ve gruplar arasında, 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Grup NK'nın kendi içlerinde 5. ve 21. gün değerleriyle, 1. gün

değerleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Ancak 5. ve 21. günler arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 5.** Grup FK ve Grup NK'nın biyokimya değerlerinin karşılaştırılması

	n	1. gün X ± Sd	5. gün X ± Sd	21. gün X ± Sd	F	p
<b>Grup FK</b>	35	17.5 ± 8	16.4 ± 8.7	16.6 ± 7.5	0.8	0.45
<b>BUN (mg/dl)</b>						
<b>Grup NK</b>	29	17.1 ± 5.9	17.6 ± 7.4	19.3 ± 8.0	1.6	0.21
		t:0.2 p:0.8	t:0.6 p:0.5	t:1.3 p:0.17		
<b>Grup FK</b>	35	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.26	0.77 ± 0.27	5.47	0.05
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>						
<b>Grup NK</b>	29	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.4	1.1	0.34
		t:0.1 p: 0.9	t:1.2 p:0.2	t:1.5 p:0.12		
<b>Grup FK</b>	35	28.5 ± 18.3	29.1 ± 13.2	27.8 ± 11.9	6.7	0.21
<b>AST (U/I)</b>						
<b>Grup NK</b>	29	27.2 ± 9.7 <sup>bc</sup>	32.5 ± 10.1 <sup>a</sup>	29.3 ± 9.64 <sup>a</sup>	6.3	0.01
		t:0.34 p:0.7	t:0.5 p:0.58	t:0.5 p:0.58		
<b>Grup FK</b>	35	20.2 ± 14.2	21.1 ± 10.6	20.8 ± 11	3.9	0.13
<b>ALT (U/I)</b>						
<b>Grup NK</b>	29	22.2 ± 9.2 <sup>bc</sup>	21.6 ± 6.9 <sup>a</sup>	22.4 ± 7.8 <sup>a</sup>	0.21	0.01
		t:0.7 p:0.5	t:0.2 p:0.8	t:1.4 p:0.15		
<b>Grup FK</b>	35	0.90 ± 0.4	1.26 ± 1.57	0.97 ± 1.1	1.0	0.38
<b>T. bil. (mg/dl)</b>						
<b>Grup NK</b>	29	0.67 ± 0.28	0.70 ± 0.3	0.66 ± 0.21	4.02	0.06
		t:2.8 p:0.06	t:1.7 p:0.09	t:1.5 p:0.13		
<b>Grup FK</b>	35	0.26 ± 0.18	0.25 ± 0.18	0.25 ± 0.19	0.04	0.96
<b>I. bil. (mg/dl)</b>						
<b>Grup NK</b>	29	0.21 ± 0.08	0.20 ± 0.08	0.23 ± 0.64	9.3	0.80
		t:3.9 p:0.16	t:1.4 p:0.17	t:2.8 p:0.21		

**a:** 1. güne farklı olan grubu gösterir.

**b:** 5. güne farklı olan grubu gösterir.

**c:** 21. güne farklı olan grubu gösterir.

**•:** Anlamlık sayısı ( $P < 0.05$ )

**Tablo 6.** Grup FK ve Grup NK'nın koagülasyon değerlerinin karşılaştırılması

	n	1. gün X ± Sd	5. gün X ± Sd	21. gün X ± Sd	F	p
<b>Grup FK TT (Sec.)</b>	35	12.1± 0.35	12.4 ± 0.98	12.5 ± 0.8	2.5	0.09
<b>Grup NK</b>	29	12.0± 0.85 <sup>*bc</sup>	12.7 ± 0.8 <sup>*a</sup>	12.8 ± 0.7 <sup>*a</sup>	2.4	0.02
		t:1.8 p:0.06	t:2.09 p:0.06	t:1.8 p: 0.07		
<b>Grup FK PTZ (Sec.)</b>	35	12.0± 1.06	12.5 ± 1.04	12.7 ± 0.87	6.1	0.06
<b>Grup NK</b>	29	11.8± 1.0 <sup>*bc</sup>	12.8 ± 1.01 <sup>*a</sup>	12.3 ± 0.8 <sup>*a</sup>	11.5	0.01
		t:0.5 p: 0.6	t:1.3 p:0.2	t:1.9 p:0.06		
<b>Grup FK aPTT (Sec.)</b>	35	29.2 ± 2.9	30.7 ± 3.14	31.1 ± 3	6.4	0.06
<b>Grup NK</b>	29	28.3 ± 3.03 <sup>*bc</sup>	29.7 ± 3.7 <sup>*a</sup>	30.0± 2.57 <sup>*a</sup>	4.2	0.02
		t:1.2 p:0.22	t:1.2 p:0.21	t:4.3 p:0.25		
<b>Grup FK PT İNR (İNR)</b>	35	0.99 ± 0.22	1.05 ± 0.16	1.01 ± 0.2	5.3	0.08
<b>Grup NK</b>	29	0.95 ± 0.11 <sup>*bc</sup>	1.05 ± 0.1 <sup>*a</sup>	1.05 ± 0.08 <sup>*a</sup>	21.2	0.01
		t:1.1 p:0.25	t:0.1 p:0.9	t:2.2 p:0.25		
<b>Grup FK Fibrinojen(mg/dl)</b>	35	397.0±110.0	616.0±150.0	520.0±139.0	27.7	0.11
<b>Grup NK</b>	29	398.0±116.0 <sup>bc</sup>	595.0±121.0 <sup>*a</sup>	528.0±162.0 <sup>*a</sup>	22.6	0.01
		t:0.04 p:0.9	t:3.2 p:0.21	t:0.2 p:0.8		
<b>Grup FK AT-III (%)</b>	35	103.0±13.9	104.5 ± 15.6	103.8 ± 16	7.5	0.09
<b>Grup NK</b>	29	102.6±16.0 <sup>*bc</sup>	103.4 ± 16.6 <sup>*a</sup>	109.6 ± 16 <sup>*a</sup>	9.3	0.03
		t:0.17 p:0.8	t:0.5 p:0.6	t:0.2 p:0.8		

**a:** 1. güne farklı olan grubu gösterir.

**b:** 5. güne farklı olan grubu gösterir.

**c:** 21. güne farklı olan grubu gösterir.

**\*:** Anlamlık sayısı (P<0.05)

Grup FK ve Grup NK'nın Anti-FIIa değerlerinde; Grup FK ve Grup NK'nın kendi içlerinde 1.gün, 5. ve 21. gün değerleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). Gruplar arasında 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

Grup FK ve Grup NK'nın Anti-FXa değerlerinde; Grup FK ve Grup NK'nın kendi içlerinde 5. ve 21. gün değerleriyle, 1. gün değerleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Ancak 5. ve 21. günler arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Gruplar arasında 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 7 ).

**Tablo 7.** Anti-FIIa ve Anti-FXa değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	n	1. gün X ± Sd	5. gün X ± Sd	21. gün X ± Sd	F	p	
<b>Anti-FIIa (%)</b>	<b>Grup FK</b>	35	74.1±17.0	80.4±13.4	82.1±12.3	2.1	0.08
	<b>Grup NK</b>	29	90.2±17.7	96.8±19.3 t:4.0p:0.01	94.4±18.0 t:3.1p:0.03	1.6	0.16
<b>Anti-FXa (U/ml)</b>	<b>Grup FK</b>	35	0.02±0.04 <sup>bc</sup>	0.15±0.11 <sup>a</sup>	0.15± 0.1 <sup>a</sup>	21.2	0.01
	<b>Grup NK</b>	29	0.01±0.02 <sup>bc</sup>	0.1 ± 0.8 <sup>a</sup>	0.13±0.95 <sup>a</sup>	21.6	0.01
			t:0.9p: 0.35	t:2.1p:0.14	t:1 p:0.3		

**a:** 1. güne farklı olan grubu gösterir.

**b:** 5. güne farklı olan grubu gösterir.

**c:** 21. güne farklı olan grubu gösterir.

**\***: Anlamlık sayısı ( $P<0.05$ )

#### **TDP uygulanan hastalarda;**

Grup FD ve Grup ND hastaların Hb, Htc ve Trombosit değerlerinde; Grup FD ve Grup ND'nın kendi içlerinde 5. ve 21. gün değerleriyle, 1. gün değerleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Ancak 5. ve 21. günler arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Grup FD ve ND aralarında; 1.gün, 5. gün ve 21. gün değerlerinde fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 8 ).

Grup FD ve Grup ND hastaların BUN, Kreatinin değerlerinde; hem grup içinde, hem de gruplar arasında 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Grup FD ve Grup ND'nın AST, ALT değerlerinde; hem grup içinde, hem de gruplar arasında 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).



Grup FD ve Grup ND hastaların total ve indirekt bilirubin değerlerinde; hem grup içinde, hem de gruplar arasında 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 8.** Grup FD ve Grup ND'nin hemogram (tam kan sayımı) değerlerinin karşılaştırılması

	n	1. gün X ± Sd	5. gün X ± Sd	21. gün X ± Sd	F	p
<b>Hb (g/dl)</b>	<b>Grup FD</b>	19 13.4±1.4 <sup>*bc</sup>	11.3± 0.9 <sup>*a</sup>	11.4± 0.9 <sup>*a</sup>	19.1	0.01
	<b>Grup ND</b>	25 13.4±1.3 <sup>*bc</sup>	11.8± 1.2 <sup>*a</sup>	11.6 ± 0.9 <sup>*a</sup>	16.8	0.01
		t:0.1 p:0.9	t:2.1p:0.06	t:0.7 p: 0.5		
<b>Htc (%)</b>	<b>Grup FD</b>	19 38.8±3.9 <sup>*bc</sup>	33.0± 3.2 <sup>*a</sup>	33.8 ± 3.5 <sup>*a</sup>	18.6	0.01
	<b>Grup ND</b>	25 39.4±3.7 <sup>*bc</sup>	34.9± 4.0 <sup>*a</sup>	34.7 ± 2.8 <sup>*a</sup>	17.9	0.01
		t:0.6p:0.55	t:1.8p:0.08	t:0.9p:0.37		
<b>Trombosit(10<sup>3</sup>/ µl)</b>	<b>Grup FD</b>	19 242.0±8.6 <sup>*bc</sup>	235.0±80.6 <sup>*a</sup>	329.6±98.2 <sup>*a</sup>	9.06	0.01
	<b>Grup ND</b>	25 234.0±53.2 <sup>*bc</sup>	220.5±52.0 <sup>*a</sup>	285.2±71.8 <sup>*a</sup>	8.57	0.01
		t:0.46 p:0.65	t:0.7 p:0.46	t:1.8p:0.08		

**a:** 1. güne farklı olan grubu gösterir.

**b:** 5. güne farklı olan grubu gösterir.

**c:** 21. güne farklı olan grubu gösterir.

**\*:** Anlamlık sayısı ( $P<0.05$ )

Grup FD ve Grup ND hastaların TT, PTZ, aPTT, PT INR, Fibrinojen ve AT-III değerlerinde; Grup ND'nin kendi içinde, 5. ve 21. gün değerleriyle, 1. gün değerleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Ancak 5. ve 21. günler arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Grup FD'nin kendi içinde ve gruplar arasında ki; 1.gün, 5. gün ve 21. gün değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 10).

Grup FD ve Grup ND'nin Anti-FIIa değerlerinde; Grup FD ve Grup ND'nin kendi içlerinde 1.gün, 5. ve 21. gün değerleri arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Gruplar arasında 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

Grup FD ve Grup ND'nin Anti-FXa değerlerinde; Grup FD ve Grup ND'nin kendi içlerinde 5. ve 21. gün değerleriyle, 1. gün değerleri arasında ki fark istatistiksel

olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Ancak 5. ve 21. günler arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Gruplar arasında 1.gün, 5. gün ve 21. günlerde ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Tablo 11 ).

**Tablo 9.** Grup FD ve Grup ND'nin biyokimya değerlerinin karşılaştırılması

	n	1. gün X ± Sd	5. gün X ± Sd	21. gün X ± Sd	F	p
<b>Grup FD</b>	19	16.7± 6.6	17.8±11.4	17.1± 8.0	6.7	0.07
<b>BUN (mg/dl)</b>						
<b>Grup ND</b>	25	14.8± 3.9	14.2 ± 3.7	14.9± 4.4	1.08	0.35
		t:1.1p:0.26	t:1.7 p:0.09	t:2.8p:0.29		
<b>Grup FD</b>	19	0.78± 0.2	0.9 ± 0.57	0.95±0.5	1.5	0.24
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>						
<b>Grup ND</b>	25	0.74±0.1	0.78± 0.1	0.7±0.16	2.4	0.10
		t:1.0 p: 0.3	t:1.0 p:0.3	t:1.7 p:0.1		
<b>Grup FD</b>	19	24.8 ±6.0	31.5±12.4	26.3± 9.4	2.8	0.08
<b>AST (U/I)</b>						
<b>Grup ND</b>	25	23.0± 4.9	26.2± 7.1	21.6± 6.1	1.2	0.30
		t:2.4p:0.07	t:2.4p:0.06	t:2.0p:0.15		
<b>Grup FD</b>	19	21.5±14.3	18.6 ± 9.4	20.8± 8.8	0.54	0.60
<b>ALT (U/I)</b>					2.02	
<b>Grup ND</b>	25	22.6± 6.2	23.7±10.0	25.2±6.9		0.15
		t:0.3 p:0.7	t:1.9p:0.06	t:2.7p:0.11		
<b>Grup FD</b>	19	0.76±0.25	0.78±0.17	0.86±0.27	1.4	0.26
<b>T. bil. (mg/dl)</b>						
<b>Grup ND</b>	25	0.72±0.26	0.75 ± 0.3	0.71± 0.2	5.7	0.11
		t:1.2p:0.23	t:0.02p:0.97	t:1.7p:0.09		
<b>Grup FD</b>	19	0.19±0.96	0.21±0.11	0.24±0.16	6.0	0.05
<b>I. bil. (mg/dl)</b>					6.2	
<b>Grup ND</b>	25	0.20±0.91	0.23±0.14	0.21 ±0.1		0.07
		t:0.5p:0.58	t:0.54p:0.62	t:2.8p:0.06		

**a:** 1. güne farklı olan grubu gösterir.

**b:** 5. güne farklı olan grubu gösterir.

**c:** 21. güne farklı olan grubu gösterir.

**※:** Anlamlık sayısı ( $P<0.05$ )

**Tablo 10.** Grup FD ve Grup ND'nin koagulasyon değerlerinin karşılaştırılması

	n	1. gün X ± Sd	5. gün X ± Sd	21. gün X ± Sd	F	p
<b>Grup FD</b>	19	12.5 ± 0.7	12.3 ± 1.0	12.6 ± 0.9	2.2	0.13
<b>TT (Sec.)</b>						
<b>Grup ND</b>	25	12.2 ± 0.4 <sup>*bc</sup>	12.2 ± 0.6 <sup>*a</sup>	12.6 ± 0.7 <sup>*a</sup>	3.7	0.03
		t:2 p:0.06	t:0.12 p: 0.9	t:0.14p: 0.88		
<b>Grup FD</b>	19	11.9 ± 0.9	12.2 ± 0.7	12.4 ± 0.5	5.1	0.16
<b>PTZ (Sec.)</b>						
<b>Grup ND</b>	25	11.7 ± 0.8 <sup>*bc</sup>	12.3 ± 1.2 <sup>*a</sup>	12.2 ± 0.7 <sup>*a</sup>	25.2	0.01
		t:0.8 p: 0.4	t:0.7 p:0.4	t:0.4 p:0.7		
<b>Grup FD</b>	19	28.7 ± 3.6	29.5 ± 3.6	29.4 ± 2.9	0.6	0.56
<b>aPTT (Sec.)</b>						
<b>Grup ND</b>	25	27.7 ± 1.7 <sup>*bc</sup>	30.4 ± 2.9 <sup>*a</sup>	27.4 ± 4.7 <sup>*a</sup>	13.2	0.01
		t:1.1 p:0.27	t:0.9 p:0.36	t:1.6 p:0.11		
<b>Grup FD</b>	19	0.94 ± 0.11	0.95 ± 0.2	0.96 ± 0.09	4.0	0.23
<b>PT İNR (İNR)</b>						
<b>Grup ND</b>	25	0.92 ± 0.08 <sup>*bc</sup>	0.97 ± 0.1 <sup>*a</sup>	0.98 ± 0.1 <sup>*a</sup>	12.2	0.01
		t:0.6 p:0.56	t:1.3 p:0.18	t:1.5 p:0.14		
<b>Grup FD</b>	19	407.0 ± 69.4	706.0 ± 131.0	592.0 ± 125.0	36.0	0.07
<b>Fibrinojen(mg/dl)</b>						
<b>Grup ND</b>	25	395. ± 94.6 <sup>*bc</sup>	650.0 ± 152.0 <sup>*a</sup>	594.0 ± 197.0 <sup>*a</sup>	17.9	0.01
		t:0.5 p:0.6	t:4.8 p:0.08	t:0.05 p:0.95		
<b>Grup FD</b>	19	110.0 ± 10.4 <sup>bc</sup>	108.5 ± 12.6 <sup>a</sup>	111.5 ± 12.5 <sup>a</sup>	0.02	0.98
<b>AT-III (%)</b>						
<b>Grup ND</b>	25	112.7 ± 13.0 <sup>*bc</sup>	114.7 ± 22.4 <sup>*a</sup>	122.0 ± 19.5 <sup>*a</sup>	6.1	0.01
		t:0.7p:0.45	t:1.1 p:0.26	t:2.0p:0.06		

**a:** 1. güne farklı olan grubu gösterir.

**b:** 5. güne farklı olan grubu gösterir.

**c:** 21. güne farklı olan grubu gösterir.

**\*:** Anlamlık sayısı (P<0.05)

Subjektif vizüel analog skalasının değerlendirilmesinde; Gruplar arasında 5. gün ortalama değerlerinde istatistiksel olarak fark anlamlı değildi (p>0.05). Ancak; 21. gün ortalama değerlerinde Grup FK ile Grup NK ve Grup FD ile Grup ND arasında istatistiksel olarak fark anlamlıydı (p<0.05), Grupların kendi içlerinde; Grup FK ve

Grup FD'nin 5. ve 21. gün ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark yokken, Grup NK ve Grup ND'nin 5. ve 21. gün ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark mevcuttu ( $p<0.05$ ) (Tablo 12).

Çalışmaya alınan hastalarda takiplerimiz sırasında her iki grupta da majör bir kanama görülmemiştir.

**Tablo 11.** Anti-FIIa ve Anti-FXa değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	n	1. gün X ± Sd	5. gün X ± Sd	21. gün X ± Sd	F	p
<b>Grup FD</b>	19	83.8±26.2	80.6±17.5	86.5±23.2	4.4	0.10
<b>Anti-FIIa (%)</b>						
<b>Grup ND</b>	25	98.2±17.7	103.6±23.3	101.8±18.6	4.3	0.13
		t:0.8 p:0.03	t:3.9p:0.02	t:0.2p: 0.04		
<b>Grup FD</b>	19	0.03±0.04 <sup>*bc</sup>	0.2± 0.12 <sup>*a</sup>	0.18±0.10 <sup>*a</sup>	34.1	0.01
<b>Anti-FXa (U/ml)</b>						
<b>Grup ND</b>	25	0.01±0.006 <sup>*bc</sup>	0.16±0.12 <sup>*a</sup>	0.18±0.13 <sup>*a</sup>	21.7	0.01
		t:1.5p:0.13	t:0.9p:0.35	t:0.05p:0.99		

**a:** 1. güne farklı olan grubu gösterir.

**b:** 5. güne farklı olan grubu gösterir.

**c:** 21. güne farklı olan grubu gösterir.

**\*:** Anlamlık sayısı ( $P<0.05$ )

**Tablo 12.** Gruplar arasında subjektif vizüel analog skala ile operasyon sahasındaki renk değişikliğinin değerlendirilmesi

	n	5. gün Med (0-5)	21. gün Med (0-5)	p
<b>Grup FK</b>	35	2.6	2.4	0.98
<b>Grup FD</b>	19	2.7	3.0	0.18
<b>Grup NK</b>	29	2.9	1.2 <sup>*a</sup>	0.01
<b>Grup ND</b>	25	2.6	1.7 <sup>*b</sup>	0.02
		P : 0.31	P : 0.01	

**a:** Grup NK'nın Grup FK'ya göre farklı olan grubu gösterir.

**b:** Grup ND'nin Grup FD'ye göre farklı olan grubu gösterir.

**\*:** Anlamlık sayısı ( $P<0.05$ )

### 3. 5. TARTIŞMA

Derin ven trombozu, alt ekstremitte cerrahisinden sonra oldukça sık görülmekte olan bir komplikasyondur. Bu sorun cerrahi prosedürün riskinden daha yüksektir (14). DVT'nin klinik tanısındaki güvensizlikten ve artroplastisi sonrası kullanılan profilaksi metodlarına rağmen, profilakside kullanılan farmakolojik ajanların koagülasyon kaskadı üzerindeki etki mekanizmalarının, ilaç plazma konsantrasyonlarına ulaşmadaki farklılıkları, uygulama sırasında monitorizasyon gerekliliği, hastalarda oluşturdukları yan etkiler her zaman yeni antikoagulanların elde edilmesini gerekli kılmıştır. Amaç; asemptomatik DVT'nin profilaksisinde daha etkin, güvenilir antikoagulan ilaçların kullanılmasıdır.

Sonuçları etileyebilecek olan yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kütle oranı, operasyon süresi, intraoperatif kanama miktarı, intraoperatif verilen kan miktarı ve postoperatif verilen kan miktarı için yapılan çalışmalarda A. Gordoıs, J. Posnett ve ark.ları (66), Kenneth A., Bauer MD ve ark.ları (67) ile Coussement PK ,

Bassant JP ve ark.larının (68) yaptığı çalışmalarda; renal fonksiyonda yaşa bağlı tahmin edilen değişikliklerle bağlantılı olarak, yaşlılarda eliminasyon kapasitesinin düşük olduğunu, 75 ve üzeri yaştaki hastalarda tahmin edilen plazma klirensi 65 yaşından daha genç hastalardakinden 1.2 ile 1.4 daha yavaş olmasına rağmen, 75 ve üzeri yaştaki hastalarda kanama komplikasyonlarının oranı, 2.5 mg doz cerrahi işlemin bitiminden 6 saat önce başladığında genç hastalara oranla daha yüksek, 2.5 mg doz cerrahi işlemin bitiminden 6 saat sonra başladığında aynı olmuştur. Dolayısıyla DVT engellemek amacıyla yaşlılarda doz ayarlamasına gerek olmadığını vurgulamışlardır. Ancak, 75 ve üzeri yaştaki hastalarda ilk doz fondaparinux enjeksiyonu uygulamasına bağlı kalınması gerektiğini, cerrahi operasyondan 6 saat sonra verilmesinin uygun olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmalarda fondaparinuxun farmakokinetiği bakımından cinsiyetlere göre değişiklik gözlenmediği belirtilmiştir. Vücut ağırlığıyla fondaparinuxun plazma klirensinin birlikte arttığı, ancak bu artışın obez ortopedik cerrahi hastalarda DVT profilaksisini değiştirmedeği belirtilmiştir. Operasyon sırasında ve operasyon sonrasında yapılan transfüzyonlar arasında, DMAH'lerle kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır.

P. Haetjeans ve ark.ları (69) ile M. C. Yoo ve ark.larının (70) nadroparin ile plesabo kontrollü çalışmalarında bu sonuçları etkileyebilecek faktörlerin DVT profilaksisini değiştirmedeği belirtilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada; TKP ve TDP uygulanan hastalarda verilen fondaparinux ve nadroparinin operasyon sırasında ve sonrasındaki transfüzyon gereksinimleri daha önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Inge M.F, Bonneux ve ark.ları (71), Lassen MR ve ark.ları (72) ile P. Haentjeans ve ark.larının (69) çalışmalarında elektif TKP ve TDP uygulanan hastalarda ameliyat öncesi, ameliyat sonrası hastanede kalış süresinde ve taburcu olduktan sonraki takiplerinde hematolojik tetkiklerden Hb, Htc ve trombosit değerleri üzerine herhangi bir etkilerinin olmadığını savunmuşlardır.

Çalışmamızda her iki majör cerrahi öncesinde elde edilen tam kan sayımı değerleriyle, 5. gün ve 21. günde ki elde edilen değerler arasında anlamlı fark mevcutken ( $p<0.05$ ), post-operatif takipteki değerler arasında anlamlı fark olmadığı ve sonucun yapılan çalışmalarla uyumlu olmadığı görülmüştür. Çalışmada elde ettiğimiz preoperatif tam kan sayımı değerlerinin postoperatif elde ettiğimiz değerlerden yüksek olduğu, Ancak postoperatif takiplerimizde 21. gün değerlerinin 5. gün değerlerine göre yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç bize, hastaların

intraoperatif dönemde ve postoperatif ilk bir iki gün içerisinde kan transifüzyonlarının yeterli düzeyde yapılmadığı kuşkusunu düşündürmektedir.

Coussement PK ve ark.larının (68) yaptığı bir invitro çalışmada, fondoparinuksun insan karaciğer (KC) mikrozoamlarında stokrom p450 enzim komplekslerini inhibe etmediği gösterilmiştir . Bu nedenle karaciğerde metabolize olduğuna veya safrada elimine olduğuna dair kanıt yoktur. Bundan dolayı hepatik disfonksiyonu olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Ancak, ciddi hepatik bozukluğu olanlarda koagülasyon faktörlerinin yetersizliği nedeniyle kanama riski arttığından dolayı dikkat edilmesi gerektiği ve DMAH KC'de minimal düzeyde metabolize olduğu, ciddi hepatik bozukluğu olanlarda koagülasyon faktörlerinin yetersizliği nedeniyle kanama riski arttığından dolayı dikkat edilmesi gerekliliği belirtilmiştir. Aynı çalışmada (68), 75 yaşına kadar olan sağlıklı bireylerde fundoparinuksun tek s.c. dozunun %77 kadarı 72 saat içinde değişmemiş ilaç olarak idrarla elimine olduğu gösterilmiştir. Plazma eliminasyon yarı ömrü sağlıklı deneklerde yaklaşık 17 saat olduğu, sağlıklı yaşlı deneklerde ise 21 saat olduğu belirtilmiştir.

Fundoparinuksun renal eliminasyonu tutarlı olarak, renal yetmezliği olan hastalarda eliminasyonu uzun sürer. Renal fonksiyonu normal (kreatinin klirensi >80 ml/dk) olan hastalarla karşılaştırıldığında, hafif renal bozukluğu olan hastalarda plazma klirensi %20 ila 40, orta düzey renal bozukluğu olan hastalarda ise ortalama iki katı daha düşük olduğu (kreatinin klirensi 30 ila 80 ml/dk), ciddi renal bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi <30 ml/dk), plazma klirensi renal fonksiyonları normal olan hastalardan yaklaşık beş katı daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bununla ilişkili terminal yarı ömrü orta ve ciddi renal bozukluğu olan hastalarda sırasıyla 29 saat ve 72 saate kadar uzadığı belirtilmiştir (68).

Hainer JW, Barrett JS ve ark.larının (73) çalışmalarında, DMAH'lerin eliminasyonun neredeyse tamamının renal yoldan gerçekleştiğini, verilen dozun %80-90'ı idrarda ve yalnızca %1-2'si feçeste bulunduğunu belirtmişlerdir. Hastalarda böbrek fonksiyonlarının bozulması her ilaçta olduğu gibi burada da ilaçların birikimine yol açtığı, bununda majör cerrahi geçiren, özellikle yaşlı hastaların uzun tedavi süreçleri, hastalarda ilaç birikimi ve kanama açısından her zaman daha fazla risk taşıdığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda; TKP uygulanan hastalarda verilen antikoagulan ilaçların böbrek ve KC fonksiyonları üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Fondoparinuksun BUN,

kreatinin, AST, ALT, total ve indirekt bilirubin değerleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görüldü. DMAH'nin ise KC fonksiyon testlerinden AST ve ALT değerleri üzerinde, ameliyat öncesi ve sonrasında anlamlı fark mevcuttu. Ancak; ameliyat sonrası 21. gün değerleri 5. gün değerlerine göre normale daha yakın olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında sonuçlar fondaparinuks grubunda paralellik göstermekteyken, nadroparin kullanılan hastaların ameliyat öncesine göre AST ve ALT değerlerinin, ameliyat sonrasında yüksek çıkması DMAH'lerin KC'de kısmende olsa metabolize olarak KC fonksiyonlarını etkilemiş olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünöldü.

The Rembrant Investigators (74) semptomatik proksimal DVT'nun başlangıç tedavisi için fondaparinuksla doz belirleme çalışmasında dört tedavi grubunda 8 günlük tedavide aPTT'de hafif bir artış gözlenmiştir. Turpie AGG, Gallus AS ve ark. larının (75) TKP uygulanan hastalar üzerinde yapılan bir Faz II doz belirleme çalışmasında aPTT'de önemli bir değişiklik görülmemiştir. Coussement PK ve ark. larının (68) yaptığı çalışmalarda; Fondaparinuksun aPTT üzerinde yalnızca çok yüksek dozlarda küçük bir etkisi olduğu görülerek, aPTT'nin fondaparinuksun etkisini belirlemek için uygun bir belirteç olmadığı sonucuna varmışlardır.

Aynı şekilde Coussement PK ve ark.larının (68) yaptığı Faz I çalışmalarında; PT, TT, A-III ve fibrinojenin plazma düzeylerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir.

M. C. Yoo, C. S. Kang ve ark.larının (70) elektif TKP yapılan hastalarda nadroparinin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmış, antikoagulanın koagulasyon testlerinin plazma düzeylerinde operasyon öncesine göre, operasyon sonrasında hafif bir artış olduğu görölmüş ancak anlamlı olmadığı belirtilmiştir.

Çalışmamızda; TKP ve TDP uygulanan hastalarda verilen antikoagulan ilaçların koagulasyon değerleri üzerine olan etkisine bakıldı. Fondoparinuksun her iki ameliyatta da TT, PTZ, aPTT, PT INR, fibrinojen ve AT-III değerleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı görüldü. Aynı şekilde nadroparinin koagulasyon testlerinin plazma düzeyleri üzerine olan etkisi; TKP uygulanan hastalarda TT, PTZ, aPTT, PT INR, fibrinojen ve AT-III plazma düzeylerinde ameliyat öncesi ve sonrası düzeyler arasında anlamlı fark olduğu görüldü. Aynı zamanda; TDP uygulanan hastalarda da koagulasyon testlerinin plazma düzeylerinde ameliyat öncesi ve sonrası plazma düzeyleri arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü. Ancak; ameliyat sonrası 21. gün değerlerinin 5. gün değerlerine göre normale daha yakın olduğu görüldü. Bu



sonuçlarla fondaparinuks profilaksisi alanlarda koagulasyon plazma değerlerinde, yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında bir paralellik mevcutken, nadroparin profilaksisi alanların PTZ, aPTT, PT INR, fibrinojen ve AT-III plazma değerlerinde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında bir benzerliğin mevcut olmadığı görüldü. Nadroparinin bu şekilde koagulasyon testlerinin plazma değerlerini artırmasının sebebi, KC'de kısmen metabolize olması ve koagulasyon kaskadının farklı noktalarına etki etmesinden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Walenga JM, Jeske WP ve ark. ları (76) ile Herbert JM, Petitou ve ark. larının (62) yaptığı çalışmalarda; fondaparinuksun spesifikliğı ve seçiciliğı nedeniyle trombin üzerine doğrudan etkisinin olmadığı, plazmadaki AT-III konsantrasyonunun iki katı olduğu tahmin edilen yüksek bir konsantrasyona kadar fondaparinuksun anti-FIIa aktivitesinin ortaya çıkmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada; FXa'nın fondaparinuksla nötralizasyonu, hem ekstresek hemde intrensek yollarla trombin (Faktör IIa) üretiminin etkin ve lineer doza bağılı inhibisyonuyla sonuçlandığı belirtilmiştir.

Freidel HA, Balfour JA ve ark.ları (8) çalışmalarında; DMAH'lerin koagulasyon kaskadı üzerinde antitrombotik etkilerini pıhtılaşma faktörlerinden Faktör Xa ve IIa üzerindeki etkileri aracılığıyla artaya çıkardığını belirtmişlerdir. Jeske W, Fareed J ve ark.larının (77) çalışmasında DMAH'lerin moleköl yapılarının farklı olması ve sonuçta etkilerinin moleköl büyüklüğüne ve yapılarına bağılı olması nedeniyle antikoagulan etkilerinde farklılıklar olduğunu, anti-FXa ve anti-FIIa etki güçlerinde belirgin farklılıklar olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda; TKP ve TDP uygulanan hastalarda fondaparinuksun ve nadroparinin anti-FXa ve anti-FIIa aktivitesi karşılaştırıldı. TKP ve TDP uygulanan hastalarda fondaparinuksun ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası anti-FXa plazma düzeylerini anlamlı bir şekilde artırdığı, ancak; 5. ve 21. gün plazma değerleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Aynı şekilde; nadroparinin ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası anti-FXa plazma düzeylerini anlamlı bir şekilde arttırdığı, 5. ve 21. gün değerleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Bu sonuçlarla fondaparinuksun nadroparine göre anti-FXa plazma düzeylerini daha fazla arttırmasına rağmen aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Anti-FIIa plazma düzeylerinde ise her iki antikoagulanın amaliyat öncesi ve sonrası değerlerinde anlamlı fark yokken, fondaparinuksla nadroparin arasında anti-FIIa plazma düzeyleri üzerine etkisinde nadroparin lehine bir anlamlılık mevcuttu. Bu çalışmada gösteriyor

ki her ne kadar fondaparinuks FXa üzerine spesifik etki etse de nadroparine göre anti-FXa üzerine etkisinde bir üstünlüğünün olmadığı sonucuna varıldı. Anti-FIIa üzerine olan etkilerinde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak nadroparinin fondaparinukstan daha etkili olduğu görüldü.

Derin ven trombozu profilaksisindeki çoğu yayınlanmış çalışmada kullanılmış olan tanı yöntemi venografidir (28,29). Ancak venografinin çeşitli sakıncaları vardır: özel ekipmana sahip bir radyoloji departmanı ve deneyimli personel bulunmasını gerektirir, hasta için konforlu bir uygulama olmayıp, bazen gerçekleştirilmesi güç veya imkansız olabilir ve hastalar kullanılan kontrast maddeye karşı istenmeyen reaksiyonlar geliştirebilir, nadir vakalarda tekniğin bizzat kendisi venöz trombozu presipite edebilir (26). Bu nedenle bazı araştırmacılar asemptomatik postoperatif DVT taramasında venografinin yerini alabilecek non-invaziv yöntemlere olan gereksinimden bahsetmişlerdir (31–34). Günümüzde, venografiye kıyasla doppler USG'nin duyarlılığının daha düşük olduğunun bildirilmiş olmasına rağmen günlük uygulamada hekimlerin çok büyük çoğunluğu DVT tanısı koymada ilk-sıra yöntem olarak doppler USG görüntülemeyi kullanmaktadırlar (Anket verileri, Help Medical deep venous thrombosis Forum, 1998). Venografi ile karşılaştırıldığında, doppler USG taşınabilir olma, ağrısız, non-invaziv olma, yan etkilerinin bulunmaması ve daha ucuz olma avantajlarını taşımaktadır (31, 34, 35).

Her ne kadar doppler USG'nin duyarlılık ve spesifitesi koşullara bağlı olarak değişebilmekteyse de, Grady-Benson JC, Oishi CS ve ark. larının (31) yaptıkları çalışmalarda; TKP veya TDP uygulanan hastalarda proksimal DVT tanısı konmasında doppler USG'nin duyarlılığının %71 ile %91 arasında, spesifitesinin de %98 olduğunu belirtmişlerdir. Doppler USG be nedenle bu çalışmadaki hastaların taranmasında kullanılacak tanı yöntemi olarak seçilmiştir. Ayrıca doppler USG distal trombozlara kıyasla, proksimal trombozları tespitinde daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Thomasson E, Strauss O ve ark. ları (35), Ciccone WJ, Fox PS ve ark. ları (27) ile Serafini S, Beltrametti O ve ark. larının (36) yaptıkları çalışmalarda, doppler USG'nin proksimal derin ven trombozları için daha yüksek bir duyarlılığa sahip olması, bu tekniğin güncel klinik uygulamalarda kullanımı için bir başka neden oluşturduğunu, zira proksimal derin ven trombozlarının PE ve post-trombotik sendrom oluşturma ihtimallerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Lassen MR, Bauer KA ve ark. larının (72) TKP uygulanan hastalarda fondaparinuks ve enoksaparin ameliyat sonrası profilaksi verilmiş 10. günde

sonlandırıldıktan sonra venografiyle distal ve proksimal DVT'nun varlığı araştırılmıştır. Sonuçta distal DVT; fondaparinux verilen hastalarda %3, enoksaparin verilenlerde %7, proksimal DVT ise %1 ve %2 olarak bulunmuş, TKP uygulanan hastalarda fondaparinuxun ameliyat sonrasında DVT'nu önlemede daha etkili olduğunu vurgulamışlardır. Başka bir çalışmada Torpie AG, Eriksson BI ve ark. larının (75) yaptığı çalışmada, ameliyat sonrası 11. gün sonundaki profilaksinin etkinliğine venografi yapılarak bakılmış, DVT gelişimini fondaparinuxun DMAH olan enoksaparininden %50'den daha az oranlarda risk azalması meydana getirdiği belirtilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada DVT varlığı, doppler USG ile değerlendirildi. TKP uygulanan her iki grupta distal ve proksimal DVT görülmezken, TDP uygulanan ve nadroparin verilen grupta 1 (bir) hastada (%1.8) proksimal DVT görüldü. Bu sonuç fondaparinuxun etkinliğini göstermesi bakımından yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Aynı zamanda, doppler USG'nin distal trombozlara kıyasla, proksimal trombozları tesbitte daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda kullanılan antikoagulanların takibinde, venografi uygulanmış çalışmalara göre DVT'nun daha az görülmesinden kısmen doppler USG'nin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Majör cerrahi geçiren hastalarda operasyon sonrası DVT'nun oluşumunu önlemek için yapılan antitrombotik profilaksinin uygulanmasından sonra kanama önemli bir komplikasyondur. Keneth A, Bauer KA ve ark. larının (67) yaptıkları çalışmada, TDP uygulanan hastalarda kanama indeksinin (Kanama indeksi = (Preop. Hb değeri – Postop. Hb değeri) + Transfüzyonda verilen ünite sayısı  $\leq$  2) fondaparinuxta enoksaparine göre yüksek olduğu, major kanama (retroperitonal, gastrointestinal, intraokuler ve intrakranial kanama ) açısından her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Yine Lassen MR, Bauer KA ve ark. larının (72) yaptıkları çalışmalarda TKP ve TDP uygulanan hastalarda fondaparinux ve enoksaparin arasında majör kanama açısından anlamlı bir farkın olmadığı belirtilmiştir.

Yaptığımız çalışmada her iki antikoagulanın kullanımı sonrasında major kanamaya rastlanılmamıştır. Elde edilen sonuç yapılan literatür çalışmalarıyla uyumluluk göstermektedir.

Warwick D. ve ark. larının (78) yaptığı bir çalışmada DMAH'lerle pnömatik kompresyon cihazının güvenilirliğinin karşılaştırmasında TKP uygulanan hastaların

postoperatif 4. ve 7. günlerinde insizyon yeri ve çevresindeki renk değişikliği ve zedelenme subjektif vizüel analog skalasıyla değerlendirilmiş, pnömatik kompresyon cihazına göre DMAH'lerde daha fazla renk değişikliği ve zedelenmenin olduğu belirtilmiştir. Bannister G. C. ve ark. larının (79) yaptıkları DMAH'lerle plasebo kontrollü çalışmalarda, DMAH'lerin kontrol grubuna göre operasyon sahasında daha fazla zedelenme ve renk değişikliği yaptığı, fakat intraoperatif, postoperatif kan transfüzyonu gerekliliği ve major kanama komplikasyonları açısından bir farklılık olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda insizyon çevresindeki renk değişikliği ve zedelenme için subjektif vizüel analog skalası kullanıldı. Fondaparinuxla profilaksiye alınan TKP ve TDP uygulanan hastaların 5. gün ve 21. gün ortalama değerlerinde anlamlı fark yokken, nadroparin profilaksisine alınan hastaların 5. ve 21. gün ortalama değerlerinde anlamlı fark mevcuttu. Yani; renk değişikliği ve zedelenmenin 21. gün takiplerinde düzelmeye başladığı görüldü. TKP uygulanan, fondaparinux ve nadroparin profilaksisi alan hastalar kıyaslandığında 5. gün ortalama değerlerinde bir anlamlılık yokken, 21. gün ortalama değerlerinde anlamlılık mevcuttu. Yani; 21. günde renk değişikliği ve zedelenmenin fondaparinux grubunda daha fazla olduğu görüldü. TDP uygulanan hastalarda da renk değişikliği ve zedelenmenin fondaparinux profilaksisi alanlarda daha fazla olduğu görüldü.

Sonuçta; selektif FXa inhibitörü olan fondaparinuxun profilakside kullanımı sonrasında güvenilirliğini belirlemek için yapılan Hb, Htc ve trombosit gibi tam kan sayımı plazma düzeylerini, BUN, kreatinin AST, ALT, total ve indirekt bilirubin gibi KC ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirildiği biyokimya plazma düzeylerini ve kloagulyasyon testlerinin plazma düzeylerini etkilemediği, insizyon yeri ve çevresinde renk değişikliği ve zedelenmenin nadroparine göre daha fazla olduğu görüldü. Anti-FXa üzerine olan etkilerinde nadroparinle karşılaştırıldığında anlamlı fark yokken, anti-FIIa üzerine olan etkilerinde nadroparin lehine bir anlamlılık mevcuttu. Nadroparinde ise AST ve ALT gibi biyokimya plazma düzeyleri ile koagulyasyon testlerinin plazma düzeylerini operasyon öncesine göre operasyon sonrasında anlamlı bir şekilde arttırdığı görüldü.

Her iki antikoagulanın etkinliğini değerlendirmek için yapılan doppler USG’de, nadroparin grubunda TDP uygulanan 1 (%1.8) hastada proksimal DVT görülmesi, fondaparinuxun DMAH’lere göre major ortopedik cerrahi geciren hastaların postoperatif asemptomatik DVT gelişimini önlemede daha etkin olduğunu düşünebiliriz.

### 3. 6. SONUÇLAR

1. DVT oluşumunu önlemek için profilakside verilen antikoagulanların sonuçlarını etkileyebilecek olan faktörler üzerine (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kütle oranı, operasyon süresi, intraoperatif kanama miktarı, intraoperatif verilen kan miktarı ve postoperatif verilen kan miktarı) etkilerinin olmadığını düşünmekteyiz.
2. Her iki antikoagulanın Hb, Htc, Trombosit, Böbrek ve KC fonksiyonlarına etki etmediklerini düşünmekteyiz.
3. Koagülasyon değerlerine (TT, PTZ, aPTT, PT INR, fibrinojen ve AT-III) Fondaparinuxun etki etmediğine, Nadroparinin'se uzatabileceğine inanmaktayız.
4. Major kanama bakımından her iki antikoagulanında güvenli olabileceğini, ancak; operasyon sonrası kanama ve hematoma fazla olması, ekimozun yoğunluğu dikkate alındığında Fondaparinuxta daha fazla olduğuna inanmaktayız.

5. DVT'nu önlemede Fondaparinuxs'un Nadroparin'e göre daha etkin olduğunu düşünebiliriz.
6. Anti FIIa aktivitesi bakımından Nadroparinin daha iyi olduğuna, anti FXa aktivitesi bakımındansa Fondaparinuxsla aralarında anlamlı fark olmadığına inanmaktayız. Ancak, bunun daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla hasta popülasyonlu çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

#### **4.1. KAYNAKLAR**

1. Nicolaides AN, Bergqvist D, Hull R, et al. International Consensus Statement. Prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol* 1997; 16: 3–36.
2. Salvati EA, Pellegrini JR V D, Sharrock NE, et al. Symposium- Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 2000; 82-A: 252–66.
3. Thomas DP. Prophylaxis against deep-vein thrombosis following total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 2000; 82-B: 797–98.
4. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Sixth ACCP Consensus Conference on antithrombotic therapy. *Chest* 2001; 119: 132–75.
5. Callus AS. Applying risk assessment models in orthopaedic surgery: overview of our clinical experience. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999; 10: 53–61.
6. Nicolaides AN. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol* 2001; 20: 1–37.
7. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Sixth ACCP Consensus Conference on antithrombotic therapy. *Chest* 2001; 119: 64–94.
8. Freidel HA, Balfour JA. A review of its pharmacology and clinical potential in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs*. 1994; 48: 638–60.
9. Geerts WA, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2004; 126: 338–45.
10. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. *Haematologica* 1997; 82: 423–30.
11. Hull RD, Pineo GF. Heparin and low-molecular-weight heparin therapy for venous thromboembolism: will unfractionated heparin survive. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30: 11–19.
12. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopaedic surgery. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833–39.



13. Louis M, Kwong MD. Deep vein thrombosis prophylaxis. *Bette living through chemistry-in the affirmative. The Journal of Arthroplasty* 2005; 20: 12–14.
14. Greenfield LJ. Venous and lymphatic disease. *Principles of surgery* 1994; 6: 989–1014.
15. Lieberman JR, Geerts WH. Prevention of venous thromboembolism after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surgery* 1994; 76-A: 1239–50.
16. Paiement GD. DVT prophylaxis after total joint arthroplasty. *Medscape Orthopaedics and Sports Medicine* 1998; 2: 6–7.
17. Harkess JW. *Arthroplasty of hip* 1998; 1: 296–471.
18. Kalafat H. Genel cerrahide tromboemboli profilaksisi. *Tromboz Bülteni* 1993; 1: 26–30.
19. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688–98.
20. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 1999; 82: 165–74.
21. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients 1992; 305: 567–568.
22. Stamatakis JD, Sagar S, Kakar VV, Lavrence D, et al. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. *Br Med J* 1997; 2: 223–25.
23. Sharrock NE, Harpel PC, Ranavat CS, et al. Thrombogenesis during total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1995; 319: 16–27.
24. Heijboer H, Cogo A, Büller HR, Prandoni P, et al. Detection of deep vein thrombosis with impedance plethysmography and Real-Time compression ultrasonography in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1901–03.
25. Heijboer H, Büller HR, Lensing AWA. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993; 329 (19): 1365–69.
26. Baker WF. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Med Clin North Am* 1998; 82: 459–76.

27. Ciccone WJ, Fox PS, Neumyer M, Rubens D, et al. Ultrasound surveillance for asymptomatic deep venous thrombosis after total joint replacement. *J Bone Joint Surg* 1998; 80: 1167–74.
28. Warwick D, Samama MM. The contrast between venographic and clinical endpoints in trials of thromboprophylaxis in hip replacement. *J bone Joint Surg* 2000; 82-B: 797–98.
29. Prentice CRM. Thromboprophylaxis-which treatment for which patient? *J bone Joint Surg* 2000; 82-B: 483–85.
30. Montgomery KD, Potter HG, Helfet DL. Magnetic resonance venography to evaluate the deep venous system of the pelvis in patients who have an acetabular fracture. *J bone Joint Surg* 1995; 77-A: 1639–49.
31. Grady-Berson JC, Oishi CS, Hansen PB, Colwell CW, et al. Routine postoperative duplex ultrasonography screening and monitoring for the detection of deep vein thrombosis. *Clin Orthop* 1994; 307: 130–41.
32. Beuhler KO, D'lima DD, Colwell CW, Otis SM, et al. Venous thromboembolic disease after hybrid hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1999; 361: 168–77.
33. Beuhler KO, D'lima DD, Petersilge WJ, Colwell CW, et al. Late deep venous thrombosis and delayed weightbearing after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1999; 361: 123–30.
34. Robinson K, Anderson DR, Gross M, et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty. *Ann Intern Med* 1997; 127 (6): 439–45.
35. de Thomasson E, Strauss C, Girard P, Caux I, et al. Detection of asymptomatic venous thrombosis following hip replacement surgery. *Hip International* 1999; 9 (4): 194–99.
36. Serafini S, Beltrametti C, Siragusa S, Alii HC, et al. Post-thrombotic syndrome after asymptomatic postoperative deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 718–20.
37. Montgomery KD, Geerts WH, Potter HG, Helfet DL, et al. Practical management of venous thromboembolism following pelvic fractures. *Orthop Clin North Am* 1997; 28 (3): 397–404.

38. Spritzer CE, Norconk CC, Sostman HD, Coleman RE, et al. Detection of deep venous thrombosis by magnetic resonance imaging *Chest* 1993; 104: 54-60.
39. Faik A. Kalça ve diz artroplastilerinde tromboembolizm. *Acta Ortop Traumatol Turc* 2000; 34: 104-09.
40. Sharrock NE, Salvati EA. Hypotensive epidural anesthesia for total hip arthroplasty: a review. *Acta Orthop Scand* 1996; 67: 91-107.
41. Zimlich RH, Fulpright BM, Freidman RJ, et al. Current status of antikoagulation therapy after total hip and total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surgeons* 1996; 4: 54-62.
42. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114: 445-69.
43. Summary of Information Submitted to Medmarx<sup>SM</sup> in the year 2001: A Human Factors Approach to Medication Errors. Rockville, MD: US Pharmacopeia; 2002.
44. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 2001; (Suppl 1): 64-94.
45. Quader MA, Stump LS, Sumpio BE, et al. Low molecular weight heparins: current use and indications. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 641-58.
46. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1-17.
47. Warkentin TE. Heparin induced thrombocytopenia. *Transfus Med Rew* 1996; 10: 249-58.
48. Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 5-16.
49. Mousa SA. Anticoagulants in thrombosis and cancer: the missing link. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 45-52.
50. Sandset PM, Bendz B, Hansen JB. Physiological function of tissue factor pathway inhibitor and interaction with heparins. *Haemostasis* 2000; 30 (Suppl 2): 48-56.

51. Bendz B, Hansen JB, Anderson TO, Ostergaard P, et al. Partial depletion of tissue factor pathway inhibitor during subcutaneous administration of unfractionated heparin, but not with two low molecular weight heparins. *Br J Haematol* 1999; 107: 756–62.
52. Haines ST, Bussey HI. Thrombosis and the pharmacology of antithrombotic agents. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 892–905.
53. MacFarlane LL, Weart CW. An introduction to low-molecular-weight heparins and their use in the treatment of deep venous thrombosis. *Am J Ther* 1995; 2: 569–80.
54. Johansen KB, Larnkjaer A. Heparin (overview). In: *Polymeric Materials Encyclopedia*, Boca Raton: CRC Pres, 1996; 5: 2948–54.
55. Warwick D, Bannister GC, Glev D, Mitchelmore A, et al. Perioperative low-molecular-weight heparin. Is it effective and safe? *J Bone Joing Surg* 1995; 77: 715–19.
56. Eriksson UG, Bredberg U, Hoffman KJ, et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor in rats, dogs and humans. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 294–305.
57. Paulocci F, Clavies M, Donat F, et al. Fondaparinux sodium mechanism of action: identification of spesific binding to purified and human plazma derived proteins. *Clinical Pharmacokinetics* 2002; 41: 11–18.
58. Kubitza D, Haas S. Novel Faktor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15 (8): 843–55.
59. Van Boeckel CAA, Petitou M. The unique antitrombin III binding domain of heparin: a lead to new synthetic antitrombotics. *Angew Chem* 1993; 32: 1671–90.
60. Lormeau JC, Herault JP. The effect of the synthetic pentasaccharide on trombin generation ex vivo is uniquely due to AT-III mediated neutralization of Faktor Xa. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1474–77.
61. Kenneth A, Bauer MD. Fondaparinux: a new synthetic and selective inhibitor of Faktor Xa. *Best Practive – Research Clinical Haematology* 2004; 14: 89–104.
62. Herbert JM, Petitou M, Lormeau JC, et al. A novel anti-Faktor Xa antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Review* 1997; 15: 1–26.

63. Bijsterveld NR, Moons AHM, Boekholdt SM, et al. Ability of recombinant activated Faktor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002; 106: 2550–54.
64. Donat F, Duret JP, Santoni A, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clinical Pharmacokinetics* 2002; 41: 1–9.
65. Lieu C, Shi J, Donat F, et al. Fondaparinux sodium is not metabolised in mammalian liver fractions and does not inhibit cytochrom P450-mediated metabolism of concomitant drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 2002; 41: 19–26.
66. A. Gordois, J. Posnett, L. Borbis, et al. The cost- effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against thromboembolism following major orthopedic surgery. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1: 2167–74.
67. Kenneth A, Bauer MD, Bengt I, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345(18): 1305–10.
68. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, et al. A ssynthetic Faktor Xa inhibitor as an adjunct to fibrinolysis in akute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2001; 22: 1716–24.
69. P. Haentjens, P.H. Delince. Prevention of venous thromboembolism after hospital discharge. *Hip International* 2001; 11: 25–36.
70. M.C. Yoo, C.S. Kang, Y. H. Kim, et al. Aprospective randomized study on the use of nadroparin calcium in the prophylaxis of thromboembolism in Korean patients undergoing elective total hip replecamant. *International Orthopaedics* 1997; 21: 399–402.
71. Inge MF, Bonneux, Johan B, Guy F, et al. Evaluation of wound healing after total knee arthroplasty in a randomized prospective trial comparing fondaparinux with enoxaparin. *The Knee* 2006; 13: 118–121.
72. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolidm in elective hip-replacement surgery. *Lancet* 2002; 359: 1715–20.
73. Hainer JW, Berrett JS, Swan S, et al. Pharmacodynamics of the LMWH, in renal failure patients following iv and sc administration. *Thromp Haemost* 2001; 28: 45–52.

74. The Rembrandt Investigators. Treatment of proximal deep vein thrombosis with a novel synthetic compound with pure anti-Faktor Xa activity. *Circulation* 2000; 102: 2726–31.
75. Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA, et al. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344: 619–25.
76. Walenga JM, Jeske WP, Bara L, et al. Biochemical and pharmaceutical rationale for the development of asynthetic heparin pentasaccharide. *Thromb Res* 1997; 86: 1–36.
77. Jeske W, Fareed J. Invitro studies on the biochemistry and pharmacology of LMWH. *Semin Thromb Hemastosis* 1999; 25: 27–33.
78. Warwick D, Jeffrey H, David G, et al. Comparison of the use of LMWH for the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1998; 1158–65.
79. Bannister G.C, Warwick D, Glew D, et al. Perioperative low molecular weight heparin. Is it effective and safe? *J. Bone and Joint Surg* 1995; 77: 715–19.

**TC.**  
**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Mehmet Sağlamoğlu'ya ait "Elektif Total Kalça ve Total Diz Protezi sonrası gelişen Derin Ven Trombozunu önlemede Nadroparin kalsiyum ve Fondaparinux sodyum'un etkinlik ve güvenilirliklerinin karşılaştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih 2.8.2007 / 2007

İmza

Başkan : Prof. Dr. Mahmut ARGÜN

Üye : Prof. Dr. Cemil Yıldırım TÜRK

Üye : Doç. Dr. Şevki ERDEM

Üye : Doç. Dr. Mehmet HALICI

Üye : Doç. Dr. Kudret DOĞRU

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

