

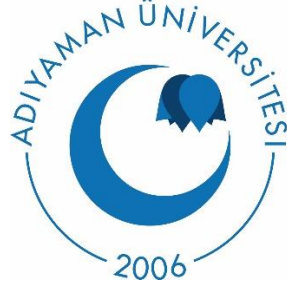
T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TOTAL KALÇA VE DİZ ARTROPLASTİ
OPERASYONLARINDA DERİN VEN TOMBOZU VE
PULMONER EMBOLİNİN PROFİLAKSİNDE ENOKSAPARİN
SODYUM VE RİVORAXABAN'IN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Necati ÇİÇEK

DANIŞMAN
DOÇ. DR. İSMAİL AĞIR

ADYAMAN - 2020



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

TOTAL KALÇA VE DİZ ARTROPLASTİ
OPERASYONLARINDA DERİN VEN TOMBOZU VE
PULMONER EMBOLİNİN PROFİLAKSİNDE ENOKSAPARİN
SODYUM VE RİVORAXABAN'IN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Necati ÇİÇEK


DANIŞMAN
DOÇ. DR. İSMAİL AĞIR


ADYAMAN - 2020




ONAY SAYFASI

Doç. Dr. İsmail AĞIR danışmanlığında Dr. Necati ÇİÇEK tarafından yapılan “*Total Kalça ve Diz Artroplastisi Operasyonlarında Derin Ven Tombozu ve Pulmoner Embolinin Profilaksisinde Enoksaparin Sodyum ve Rivoraxaban’ın Karşılaştırılması*” başlıklı tez çalışması **15.02/2020** tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından **ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALINDA** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN.....: Doç. Dr. İsmail AĞIR
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
(İmza)

ÜYE.....: Dr. Öğr. Üys. Abuzer ULUDAĞ
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
(İmza)

ÜYE.....: Doç. Dr. Emin ÖZKUL
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
(İmza)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

15.02/2020

Dr. Öğr. Üyesi Öznur ULUDAĞ
Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekan V.

TEŞEKKÜR

Yapılan bu çalışmada yardımlarını ve zamanını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. İsmail Ağır hocama, eğitimim boyunca göstermiş oldukları destek ve yardımlarından dolayı Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı öğretim üyemiz sayın Dr. Öğr. Üyesi Abuzer Uludağ hocama ve asistanlığım sürecinde bana destek olan değerli hocam sayın Doç. Dr. Bayram Tosun'a teşekkür ederim.

Bu zorlu eğitim sürecinde bana desteklerini esirgemeyen asistan doktor arkadaşlarıma, servis ve ameliyathane hemşire ve personel ekibine teşekkür ederim.

Ayrıca, tüm öğretim hayatımda olduğu gibi bu çalışmamda da bana her aşamada destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Necati ÇİÇEK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TARİHÇE.....	2
2.2 DERİN VEN TROMBOZU.....	2
2.2.1 Staz.....	3
2.2.2 Endotel Hasarı.....	4
2.2.3 Hiperkoagülopati.....	4
2.3 ETYOPATOGENEZ.....	5
2.3.1 Pıhtılaşma Mekanizması.....	6
2.3.2 Tromboemboli Risk Faktörleri.....	9
2.4 TANI.....	12
2.4.1 DVT Tanısında Kullanılan Yöntemler.....	13
2.4.2 Derin Ven Trombozu Profilaksisi.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
3.1 ÇALIŞMANIN YERİ, ÖRNEKLEMİ ve YÜRÜTÜLMESİ.....	24
3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41
EKLER.....	51
Ek 1 ETİK KURUL.....	51

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Venöz Tromboz	: VT
Pulmoner Emboli	: PE
Total Diz Artroplastisi	: TDA
Derin Ven Trombozu	: DVT
Total Kalça Protezi	: TKP
Venöz Tromboemboli	: VTE
Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin	: LMWH
İntravenöz Standart Heparin	: UFN
Kallikrein	: Ka
Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen	: HMW-K
Amerikan Akademisi Aile Hekimleri	: AAFP
Amerikan Hekim Koleji	: ACP
Uluslararası Normalize Oran	: INR
Protrombin Zamanı	: PZ
Parsiyel Tromboplastin Zamanı	: PTT
Trombositopeni	: TSP
Doku Faktör Yolu İnhibitörü	: DFPI

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1 Pıhtılaşma kaskadı	6
Şekil 2 Koagülasyon – Faktör Xa'nın çekirdek rolü.....	9
Şekil 3 K vitamini antagonistleriyle inhibe edilen koagülasyon faktörleri.....	18
Şekil 4 Heparinlerle inhibe edilen koagülasyon faktörleri.....	20
Şekil 5 Fondaparinuxun etki mekanizması.....	22



GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1 Tüm hastalarda cinsiyet dağılımı.....	27
Grafik 2 Tüm hastalarda ameliyat durumu dağılımı.....	29
Grafik 3 Gruplar arası majör komplikasyon dağılımı.....	32
Grafik 4 Gruplar arası minör komplikasyon dağılımı.....	33



TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1 Pıhtılaşma faktörleri	9
Tablo 2 Gruplar arası hasta dağılımı.....	29
Tablo 3 Gruplar arasında yaş ortalaması dağılımı.....	29
Tablo 4 Gruplar arasında hastanede yatış süresinin değerlendirilmesi.....	30
Tablo 5 Gruplar arasında operasyon süresinin değerlendirilmesi.....	30
Tablo 6 Tüm hastalarda postoperatif komplikasyon dağılımı.....	31
Tablo 7 Gruplar arası majör komplikasyon dağılımı.....	32
Tablo 8 Gruplar arası minor komplikasyon dağılımı.....	33



ÖZET

Total Kalça ve Diz Artroplastisi Operasyonlarında Derin Ven Trombozu ve Pulmoner Embolinin Profilaksisinde Enoksaparin Sodyum ve Rivaroxaban'ın Karşılaştırılması

Dr. Necati ÇİÇEK

Artroplastisi ameliyatları sonrasında gelişebilen en ciddi erken komplikasyonlardan bir tanesi derin ven trombozu sonrası oluşan pulmoner tromboembolidir. Bu komplikasyonun önlenmesinde profilaktik olarak verilen medikal tedavi önem arz etmektedir. Bu çalışmada yeni nesil antikoagülan olan Rivaroxaban ile enoksaparinin (düşük molekül ağırlıklı heparin) pulmoner tromboemboliye karşı etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 166'sı (%77,6) kadın, 48'i (%22,4) erkek olmak üzere toplam 214 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 178'ine (%83,2) total diz protezi, 36'sına (%16,8) total kalça protezi operasyonu yapıldı. Hastalar ilaçların kullanımına göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1'deki 46 hastaya (%21,5) yatarken ve taburculuk zamanı subkutan enoksaparin; Grup 2'deki 123 hastaya (%57,5) hem yatarken hem de taburculuk zamanı oral rivaroksaban; Grup 3'deki 45 hastaya (%21) ise yatarken subkutan enoksaparin taburculukta oral rivaroksaban (ardışık tedavi) verildi. Her 3 grup hastaya da ilaçlar yatışı süresince verilirken taburculuk sonrası toplamda 15 gün boyunca kullanımları sağlandı. Hastaların yaş ortalaması 65 (min 25, max 89 ± 9,64) idi. Operasyon sonrası hastanede yatış süresi ortalama 5,4 (min 2, max 14) gün olup, tüm hastalarda operasyon süresi ortalama 102 (min 90, max 135) dakika olduğu saptandı. Üç gruba ayrılan bu hastalar derin ven trombozu, pulmoner emboli, major ve minör komplikasyonlar açısından sınıflandırıldı. 214 hastanın hiçbirinde derin ven trombozu veya pulmoner emboli saptanmadı.

Postoperatif dönemde major ve minor komplikasyonlar açısından hastalar incelendiğinde; Grup 1'deki 46 hastanın 5'inde, Grup 2'deki 123 hastanın 15'inde, Grup 3'deki 45 hastanın 6'sında major komplikasyon görülürken; Grup 1'deki 45 hastanın 10'unda, Grup 2'deki 123 hastanın 24'ünde, Grup 3'deki 45 hastanın 11'inde minör komplikasyon geliştiği görüldü. Rivaroxaban ve enoksaparin tedavisi alan bu

üç grup hasta arasında pulmoner emboli, DVT oluşumu ile majör ve minör komplikasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Sonuç olarak pulmoner emboli ve derin ven trombozu açısından oral olarak kullanılabilen Rivaroxaban daha invaziv bir kullanıma sahip olan enoksaparine benzer etkilere sahip olması nedeniyle rivaroxabanın enoksaparine alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rivaroxaban, Enoksaparin, Total Kalça Protezi, Total Diz Protezi, Derin ven trombozu, Tromboemboli



SUMMARY

The Comparison of Enoxaparine Sodium and Rivoraxaban in the Prophylaxis of the Deep Vein Trombosis and Pulmonary Embolism in Total Hip and Knee Arthroplasty Operations

Dr. Necati ÇİÇEK

Pulmonary thromboembolism that is secondary to deep vein thrombosis is one of the most serious early complications of arthroplasty. Prophylactic medical treatment is crucial in the prevention of this complication. This study aims to compare the efficacy of rivaroxaban, a new-generation anticoagulant, and enoxaparin, i.e. low-molecular-weight heparin, in preventing pulmonary thromboembolism.

A total of 214 patients were included in the study, 166 (77.6%) of which were female and 48 (22.4%) were male. 178 subjects (83.2%) underwent total knee prosthesis, and 36 (16.8%) underwent total hip replacement. The patients were divided into 3 groups according to medical treatment: subcutaneous enoxaparin both during hospitalization and after discharge (group 1, n = 46, 21.5%); oral rivaroxaban both during hospitalization and after discharge (group 2, n = 123, 57.5%); sequential subcutaneous enoxaparin (during hospitalization) and oral rivaroxaban (after discharge) (group 3, n = 45, 21%). All subjects were provided with medication during the entire postoperative hospital stay and for 15 days after discharge. The mean age of the subjects was 65 ± 9.64 years (25-89). The mean length of hospital stay after the operation was 5.4 days (2-14), and the mean duration of operation was 102 minutes (90-135). The three groups of patients were evaluated for deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and other major and minor complications. There were no cases of deep vein thrombosis or pulmonary embolism in any of the 214 subjects.

Major complications were observed in 5 patients in Group 1 (n = 46), 15 patients in Group 2 (n = 123), and 6 patients in Group 3 (n = 45). Minor complications were observed in 10 patients in Group 1 (n = 46), 24 patients in Group 2 (n = 123), and 11 patients in Group 3 (n = 45). The three groups were not statistically different in any parameter.

We conclude that rivaroxaban can be preferred as a less invasive alternative to enoxaparin due to their similar pulmonary embolism and deep vein thrombosis outcomes.

Keywords: Rivaroxaban, Enoxaparin, Total Hip Replacement, Total Knee Prosthesis, Deep Vein Thrombosis, Thromboembolism



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Venöz tromboz (VT) en sık alt ekstremitte derin venlerinde nadir olarak üst ekstremitte, pelvis ve diğer venlerde görülür. VT'nin yaşamı tehdit eden en önemli klinik bulgusu pulmoner emboliye (PE) zemin oluşturmasıdır (1). Total diz artroplastisi (TDA) ameliyatı sonrası mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli komplikasyonlardan biri venöz trombozdur (2). Asemptomatik derin ven trombozundan (DVT) ölümcül pulmoner emboliye kadar çeşitli klinik bulgularla kendini gösterir (3).

Derin ven trombozu total kalça protezi (TKP), total diz protezi (TDP) ve kalça kırığı cerrahisi sonrası en sık karşılaşılan ciddi bir komplikasyondur (1,2). Tromboemboli profilaksisi yapılmayan TKP ve kalça kırığı cerrahisi sonrası semptomatik veya asemptomatik olarak DVT gelişme oranı %50, TDP sonrasında ise %60'a çıkmaktadır (1,3). DVT'nin semptomatik bulguları ise, total kalça protezi (TKP) ve total diz artroplastisi (TDP) yapılan hastaların yaklaşık olarak %15 - 30'unda ortaya çıkar (4,5).

Bu nedenle alt ekstremitte artroplastisi uygulanan bu hastaların morbiditesi açısından DVT risk oranlarını azaltmak için profilaktik tedavi önem arz etmektedir. Total diz artroplastisi ameliyatı olan hastalara bakıldığında DVT görülme riski daha yüksekken, semptomatik DVT görülme oranı TKP'den sonra daha sık görülür (4,6,7). Gelişen cerrahi tekniklerle ve venöz tromboemboliyi (VTE) önleme yöntemleri ile zaman içerisinde VTE oranı azalmıştır (4). Kabul edilmiş VTE profilaksi yöntemleri kullanıldığında, semptomatik DVT oranı yaklaşık % 1 - % 3 ve pulmoner emboli (PE) oranı yaklaşık % 0,2 - % 1,1'dir (3,8-11).

Venöz tromboemboli profilaksisini yaparken, kanama gibi ciddi bir komplikasyon riski olması tartışılan konular arasındadır. TKP ve TDP'dan sonra en sık kullanılan VTE ilaç profilaksisi düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH), hedeflenmiş INR'si 2-3 olan ayarlanmış doz warfarin, fondaparinux ve aspirindir (3).

Bu çalışmada, elektif TKP ve TDP operasyonları sonrası profilaksi amacıyla kullanılan, düşük molekül ağırlıklı heparin ve rivoraxaban ilaçlarının üç farklı prosedür ile verilerek bu iki ilacın postoperatif dönemde DVT ve pulmoner emboliyi önlemedeki etkinlikleri, karşılaşılabilecek komplikasyonların oranlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Derin ven trombozu profilaksisinde kullanılacak yöntemin etkinliğinin yüksek olması ve hastaya herhangi bir yan etkisinin olmaması gerekmektedir (12). Derin ven trombozu profilaksisinde düşük molekül ağırlıklı heparin, unfraksiyone heparin, dekstran, aspirin ve warfarin gibi farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bunun yanında pnömatik kompresyon cihazı, ayak pompası, varis çorabı gibi mekanik yöntemler geçmişte kullanılmıştır (13).

Mekanik Profilaksi Mekanik profilaksi temelde kompresyon cihazları ile venöz stazın azaltılması ve fibrinolizisin artırılmasına dayanır. Ancak en sık karşılaşılan sorun hasta uyumudur. Varis Çorabı ve Pnömatik Kompresyon: Majör kanama problemi olan hastalarda tek başına kullanılabilir ancak hasta uyumu ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Vena Cava Filtresi: Daha önce derin ven trombozu veya PE öyküsü olan ve antikoagülan ajan kullanımının uygun olmadığı majör travma geçirmiş hastalarda kullanılmalıdır. Pahalı ve invaziv bir yöntemdir (13).

Eklem artroplastisi sonrası popülasyondaki yüksek tromboz riskini önlemek için son 50 yıl içerisinde ortopedik cerrahide kullanılabilecek birkaç farmakolojik ajan ileri sürülmüştür. 1960'lerde Dextran'la başlayan profilaksi, 1970'lerde intravenöz heparin (UFN) ile devam etmiştir. 1980'lerde warfarin kullanılırken, 1990'larda DMAH kullanıldı. Selektif Faktör Xa ve direk trombin inhibitörleri son yıllarda kullanılmaya başlanan ajanlardır. Literatür çalışmaları da göstermektedir ki her yeni farmakolojik ajanın kullanımıyla bir önceki jenerasyona göre ilaçların etkinliğinde artma görülmüştür (14-16).

2.2 DERİN VEN TROMBOZU

Derin ven trombozu veya flebotromboz, derin venlerin tromboze olarak kısmen ya da tamamen tıkanması olarak tanımlanmaktadır. Trombozlar baldır venlerinde, popliteal, femoral venlerde veya iliak venlerde oluşabilir. En sık tromboz baldır venlerinde görülmesine rağmen, akciğer embolisine neden olan trombüslerin en sık kaynağı femoral ve iliak venlerdir. DVT, akut dönemde akciğer embolisine, kronik dönemde ise posttrombotik sendrom olarak tanımlanan, venlerintrombüs ile tıkanması, trombüsün zamanla tam olarak iyileşmeyip damarı daraltması, kapaklarının bozulması

ya da venlerin dokular arasında sıkışması sonucunda kanının iletiminin engellenmesine neden olabilir (17,18).

Kanın pıhtılaşma fizyolojisi karmaşık bir süreç olup, henüz bu süreç tamamen açıklanamamıştır. Pıhtı oluşumu ve fibrinolizis kendi arasında dinamik bir denge oluşturur. Bu denge, dolaşım sisteminin yapısal içeriğinde bir bozulma olduğu zaman, hastayı durdurulamayan kanama veya pıhtılaşmanın ölüme götürmesini engellemektedir. Bu karmaşık süreç içerisinde birçok faktör bu dengeyi bozar (19).

Venöz tromboemboli gelişimini kolaylaştıran 3 ana patogenetik mekanizma Virchow tarafından yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır. Kan akımının yavaşlaması (staz), damar duvarında oluşan hasar (endotel hasarı) ve hiperkoagülabilite, Virchow üçlüsü (triadı) olarak tanımlanmaktadır. Bu temel patogenetik mekanizmalar halen kabul görmekte olup, günümüz teknolojisi ile bu mekanizmaları etkileyen genetik defektler (polimorfizmler/mutasyonlar) bulunmuştur. Bu genetik kalıtsal etkenler trombojenik potansiyellerine göre "yüksek riskli" ve "düşük riskli" olarak gruplandırılmaktadır. Antitrombin (AT) eksikliği, homozigot faktör V Leiden (FVL), homozigot protrombin, çift heterozigot mutasyon yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Heterozigot FVL, heterozigot protrombin, düşük riskli olarak sınıflandırılır (20).

2.2.1 Staz

Normal düzenli kan akışında, tüm şekilli elemanlar endotel tabakasından hücresiz plazma tabakaları ile ayrılmıştır. Staz düzenli kanın akışını bozar ve plateletlerin endotele temas etmesine yol açar (17). Aktive olan pıhtılaşma faktörlerinin kritik düzeyin altındaki yoğunluklara doğru seyrelmesini engeller. Pıhtılaşma faktörleri, inhibitörlerin gelişini geciktirmektedir. Trombositlerin kümeleşmesini ve yavaşlayan akım içerisinde ya da staz bölgelerinde fibrin oluşmasına izin verir (21). Venlerde kan akımı düşük olduğu için, staz trombüs oluşumunda önemli bir rol oynar. Kan akımı bu şartlarda, özellikle ven valvleri içinde yavaşlar. Hipoksi gelişir, fibrinolitik aktivite azalır ve böylece trombüs oluşması için uygun bir ortam oluşur (22).

2.2.2 Endotel Hasarı

Virchow üçlüsünün diğeri bileşeni olan endotel hasarı, TDA sırasında bacağın hiperfleksiyonda olması ve tibianın retraktör ile öne disloke olmasıyla oluşabilir. Ayrıca, bu manipülasyon sırasında popliteal venlerde oluşan obstrüksiyon ve bacağın uzun süre hareketsiz kalması Virchow üçlüsünün üçüncü bileşeni olan venöz göllenmeye (staz) neden olmaktadır (20).

Venöz tromboembolizmin fizyopatolojisinde rol oynayan venöz staz ve ameliyat bölgesini drene eden venlerde endotel hasarı TKA uygulamaları sırasında alt ekstremitte pozisyonuna ve ekartasyona bağlı olarak gelişebilir. Kalça ameliyatlarında femoral ven, kemiklerin hazırlanması ve implantların konulması aşamalarında obstrükte olarak alt ekstremitte venöz staza yol açar (15,19).

Ameliyat sırasında anesteziye bağlı vazodilatasyon ve anestezinin kas gevşetici etkisi, kasların pompalama etkisini kaybetmesine ve böylece kanın göllenmesine sebep olur. Bu olay sonucunda ven valvleri içinde kan akımı yavaşlar ve bunun sonucunda hipoksi gelişir. Fibrinolitik aktivitenin azalmasına bağlı olarak trombüs oluşması için uygun bir ortam oluşur (22,23). Damar yaralanması, doku tromboplastinin ve diğeri trombojenik maddelerin ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca subendotelyal bölgedeki kollajen lifler, trombositlerin kolayca adhezyona uğramasına neden olur. TKP veya TDP gibi işlemler esnasında venler gerilerek, intima yırtıkları ortaya çıkabilir. Lezyonlar venöz trombüs oluşması için zemin oluştururlar (17,21,22).

2.2.3 Hiperkoagülopati

Kanın viskozitesinde artış olması, gebelik durumu, oral kontraseptif ilaç kullanımı ve malign hastalıklar kanın pıhtılaşma yeteneğini artırır. Antitrombotik faktörlerdeki (Antitrombin III, Protein C ve S) konjenital bir defekt olması koagülasyona zemin hazırlayabilir (21,22).

Total diz artroplastisinde altta yatan patofizyolojik mekanizmalardan biri femoral kanalın açılması sırasında venöz sisteme dahil olan yağ dokusu ve kemik iliği elemanlarına bağlı oluşan sistemik hiperkoagülabilitte durumudur. Total diz ve kalça artroplastisi sonrası bilateral venogram yapılan hastalarda, ameliyat edilmeyen tarafla karşılaştırıldığında, ameliyat edilen ekstremitte %10 – 15 oranında DVT olduğu tespit edilmiştir (24).

Total diz artroplastisi sonrası DVT geçiren bir olgu grubunda yapılan araştırmada, ameliyattan sonraki ilk 24 saat içinde olguların %70'inde kontrast venografi pozitif bulunmuş; diğer %30'luk kısımda ise tetkik 24 saatten sonra pozitifleşmiştir (25). Bu durum, pıhtılaşma sũrecinin ameliyat esnasında aktive olduğuna işaret etmektedir. Turnike açıldıktan hemen sonra bakılan kanda trombin kompleksinde artış gözlenmektedir. Bu bulgu, turnike açılmasından hemen sonra yapılan transözofageal ekokardiyografide bulunan pozitif ekojenik embolik fenomen ile doğrulanmıştır (26,27).

2.3 ETYOPATOGENEZ

Kardiyovaskũler sistemde kanın pıhtı kitlesi oluşturmasına trombozis ve bu kitleye de trombũs adı verilir. Kan pıhtısı, zedelenmiş damarda ise yaşam kurtarıcı; yaşamsal bir yapıyı besleyen damarda ise yaşamı riske edici olabilir. Ortaya çıkan trombũsün kısmen ya da tamamen parçalanması sonucu akımla uzak bũlgelere gitmesi emboli ile sonuçlanır. Tromboz ve emboli bu nedenle yakından ilişkili iki terimdir ve genellikle tromboemboli teriminin kullanılması bu olayları belirtir (17). Trombũsün bileşimini belirleyen en temel faktũr, oluştuğu yerdeki kan akımının niteliğidir. Bu nedenle, venlerde ve arterlerde oluşan trombũsler arasında oluşum mekanizması, bileşim ve diğer özellikler bakımından önemli farklar vardır. Venöz trombũs, kan akımının yavaş olmasından kaynaklı veya primer hastalık (kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları, gebelik, malignite) nedeniyle proteinlerinin aktivasyonuna bağlı olarak meydana gelir. Bu olayda trombositlerin katkısı az miktardadır ve damar çeperi genellikle normaldir. Venöz trombũste, kan hũcreleri fibrin ağı içerisinde, kandaki oranlarına uyan miktarlarda bulunurlar; bu nedenle venöz trombũs kırmızıdır ve "kırmızı trombũs" olarak adlandırılır. Venöz trombũsün çepere yapışan baş kısmından başka lũmen içinde sallanan ayrıca bir kuyruk kısmı vardır; bu kısım kolayca koparak hayati organlara taşınarak ve emboli gelişebilir. Arteriyel trombũs (beyaz trombũs) oluşmasında arter çeperinin, ateroskleroza bağlı lezyonlar (ateroskleroz plağının yırtılması ile ũlser oluşması gibi) tarafından bozulmuş olması temel olaydır ve olayın primer nedeni trombosit doku etkileşmesine bağlı olarak trombositlerin aktivasyonudur; trombũs oluşmasında pıhtılaşma proteinlerinin aktivasyonu ikincil katkıda bulunur. Arteriyel trombũs kan akımını tıkararak distalde iskemiye neden olur (17).

yapar. Aktive edilmiş Hegeman faktörü (Faktör XIIa), Pre-K'den kendini aktive eden Kalikrein (Ka) oluşmasını artırmaktadır. Faktör XIIa'nın başlattığı reaksiyon zincirindeki faktörlerden herbiri Ca^{++} ve diğer bazı faktörlerin yardımıyla kendisinden sonra gelen faktörü aktive ederek görev yapmaktadır. Böylece aktive edilmiş Faktör X (Faktör Xa) oluşmakta ve koagülasyonun bundan sonraki kısmı, ektrensek yolun aktivasyonuna bağlı koagülasyonda olduğu gibidir (17,28).

2.3.1.2 Ektrensek Yol

Dokuda oluşan doku tromboplastini (Faktör III) tarafından başlatılmaktadır. Faktör III hem direkt olarak, hem de Faktör IX'u aktive ederek indirekt olarak, Ca^{++} yardımı ile, Faktör X'u aktive eder; yolun bundan sonraki kısmı ise 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. Protrombin zamanı ektrensek ve ortak yolun işleyişini belirlerken, parsiyel tromboplastin zamanı ile intrensek ve ortak yolun fonksiyonunu ortaya çıkarır (17,28).

2.3.1.3 Ortak Yol

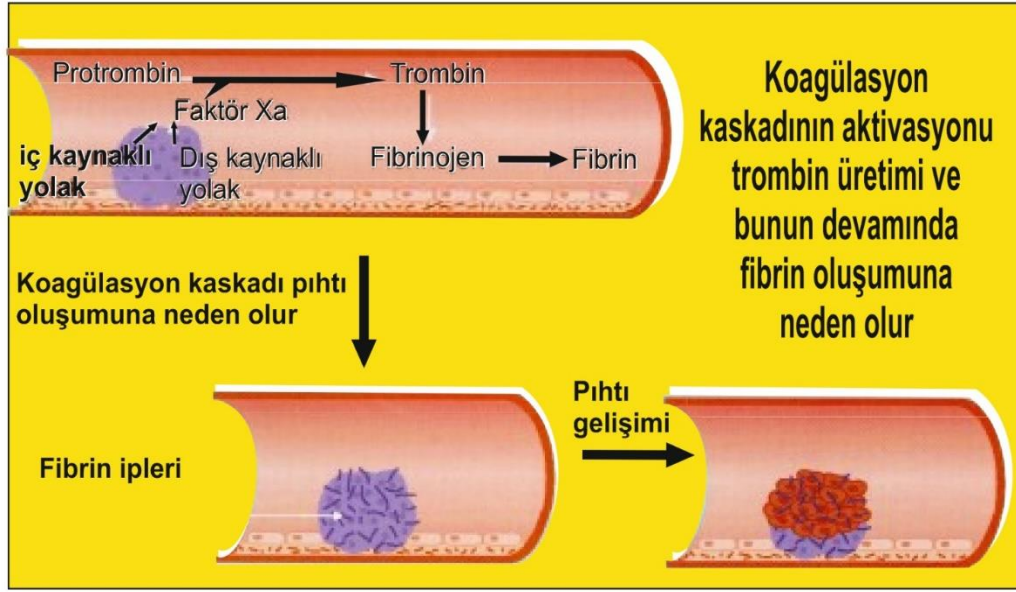
Pıhtılaşma yolunun ortak yolunda, Faktör Xa, Ca^{++} 'un, Labil faktör (Faktör V)'ün ve trombosit kaynaklı fosfolipid miçellerinin yardımı ile protrombin (Faktör II)'i trombin (Faktör IIa)'e dönüştürmektedir. Faktör IIa, pıhtılaşma olayının gözle görünen kısmı olan fibrinojen (Faktör I)'in fibrine dönüşmesini başlatır; önce Faktör I'in iki peptit zincirinin her birinden iki küçük 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 çözülme, plazmin ve diğer proteolitik enzimlere oldukça dirençli olan fibrin oluşmaktadır. Fibrin parçaları dolaşımdaki eritrositleri ve kimi zaman da lökositleri hapseden kırmızı pıhtının matriksini oluşturur. Koagülasyon kaskadı böylelikle pıhtı oluşumu ve pıhtının büyümesiyle sonuçlanır (Şekil 2). Ayrıca Faktör IIa, Faktör XIII'ün aktivasyonunu da katalize eder. Ayrıca trombosit agregasyonunun güçlü bir stimülatörü olarak görev yapmaktadır (17,28,29).

Fibrinolitik sistem, oluşan pıhtının eritilmesinden sorumludur. Plazminojen, doku aktivatörleri, Faktör IIa ve trombin'in yardımıyla plazmine çevrilir ve proteolitik bir enzim olan plazmin fibrin pıhtısını parçalar. Plazmada trombin, antitrombin III (AT-III) adlı endojen madde tarafından inhibisyona uğramaktadır. Antitrombin 3 diğer pıhtılaşma faktörlerini de inhibe eder. AT III düzeyinin normal olması ve aktive edilmiş pıhtılaşma faktörlerine bağlanması, kanın akışkanlığının korunması ve trombozun önlenmesi için gereklidir. Kanda pıhtılaşma faktörleri yanında, pıhtılaşmayı engelleyen faktörler de bulunmaktadır.

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 edilmektedir (17,29) (Tablo 1).

Tablo 1. Pıhtılaşma faktörleri

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



Şekil 2. Koagülasyon –Faktör Xa'nın çekirdek rolü

2.3.2 Tromboemboli Risk Faktörleri

Damar içi pıhtılaşmaya yol açan faktörler; “1- Damar endotel hasarı, 2- Hiperkoagülabilité, 3- Staz” olarak, 1856 yılında Virchow tarafından tanımlanmıştır. VTE olgularının %75’inde bu üç faktörden birine yol açan edinsel ve/veya kalıtsal faktörler saptanmaktadır (30).

Herhangi bir risk faktörünün saptanmadığı idiyopatik hastalarda gizli kanser ve trombofili olma olasılığı daha yüksektir (31,32).

Majör cerrahi girişim, venöz tromboembolizme neden olan en önemli risk faktörüdür. Son 45-90 gün içinde gerçekleşmiş cerrahi girişim VTE riskini 6-22 kat artırmaktadır (32,33,34). Kısa süreli (bir hafta) olan immobilizasyon bile VTE riskini artırır (35).

Cerrahi işlem venöz staza neden olarak inflamasyon-koagülasyon aksının aktive olmasına sebep olarak, bu durumda postoperatif dönemde VTE riski artar. 4 hafta içinde endotrekeal entübasyon, epidural ya da spinal anestezi ile cerrahi geçirmiş olmak VTE için belirgin bir risk faktörü olarak düşünülmelidir. Post operatif PE hastalarının çoğu hastaneden taburcu olduktan sonra tanı almakta ve cerrahi sonrası ortalama zaman 10 gündür. Risk hasta yaşının artması, operasyon süresinin uzadığı, açık cerrahi ve tromboprolaksinin kullanılmadığı cerrahi operasyonlarda artar (36).

En yüksek riskli operasyonlar tümör çıkarmak için yapılan abdominal cerrahi, eklem değiştirme operasyonları ve nörolojik bozukluk varlığında beyin ya da omuriliğe uygulanan cerrahi girişimlerdir. Çeşitli cerrahi girişimler sonrası DVT ve PTE riski řu şekilde saptanmıştır. Kalça kırığı ameliyatı sonrası DVT riski %25 - 30; ölüme yol açan PTE riski %2 - 4, kalça replasmanı sonrası DVT riski %20 - 30; ölüme yol açan PTE riski %2 - 4, diz replasmanı sonrası DVT riski %20-30; ölüme yol açan PTE riski %2 - 4, abdominal veya pelvik kanser cerrahisi sonrası DVT riski %20; ölüme yol açan PTE riski %0,5 - 1, kanser dışı abdominal cerrahi sonrası DVT riski %5-7; ölüme yol açan PTE riski %0,5; koroner arter by-pass cerrahisi sonrası DVT riski %5 - 7; ölüme yol açan PTE riski % 0,5'tir (34).

İmmobilizasyon diğer önemli olan VTE risk faktörüdür. Hastalarda immobilizasyon kan akımı yavaşlamasının en sık nedeni olarak görülebilir. Ayaktan tedavi edilen hastalarda 48-72 saatten fazla yatak istirahati VTE için risk oluşturur (36). Kısa süreli (bir hafta) immobilizasyon bile VTE riskini arttırmaktadır (35).

Cerrahinin, immobilizasyona yol açarak emboli riskini artırdığı iyi bilinmesine karşılık, dahili hastalıklardaki risk çoğunlukla ihmal edilmektedir. Cerrahi servislerinde yatan hastaların %40'ında, dahili servislerde tedavi gören hastaların %20'sinde VTE gelişmektedir (37).

Büyük eklemlerin artrodezi sonrası kan akımının yavaşlaması veya engellemesi sebebiyle VTE 'ye neden olabilir. Risk, artrodezin sebebine, boyutuna, lokalizasyonuna ve artrodez yapılan eklem sayısına göre değişir. Genel olarak eklemlere bağlı riskler řu sırayla artar: Dirsek, omuz, ayak bileği, diz ve kalça. VTE riski kalça ve dizin bir bacakla beraber ağırlık aktarımı olmadan artrodezi sonrası en yüksektir. Bir el bileğinin tek başına artrodezi ise muhtemelen VTE için risk oluşturmamaktadır (36).

2.3.2.1 Kalıtsal Risk Faktörleri

Kalıtsal risk faktörleri AT III eksikliği, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği (Disfibrinojenemi) ve plazminojen hastalıkları olarak sınıflandırılabilir (36).

2.3.2.2 Edinsel Risk Faktörleri

Edinsel risk faktörleri tromboflebit ve tromboemboli öyküsü, variköz patolojilerin bulunması, obezite, ileri yaş, kanser, nefrotik sendrom, konjestif kalp

yetmezliği, oral kontraseptif gibi ilaçların kullanımı, tekrarlayan cerrahi girişimler, alt ekstremiteyi ilgilendiren cerrahi girişimler ve immobilizasyon olarak sayılabilir (36).

Yaşamın her yılı VTE riskini diğer risklerden bağımsız olarak arttırmaktadır. Farklı ülkelerde yapılan çeşitli nüfusa dayalı çalışmalarda 50 yaşından sonra VTE insidansında hiperbolik bir artış ve 80 yaşından sonra belirgin bir düşüş olduğunu göstermiştir (36).

1992 yılında yapılan THRIFT (Thromboembolic Risk Factors) alışmasında, hastalar düşük, orta ve yüksek riskli grup olarak sınıflandırılmıştır. Düşük risk grubunda; otuz dakikadan kısa süren cerrahi girişim geçiren ve yaş grubunda risk faktörü olmayan hastalar, 40 yaşın altında daha büyük cerrahi girişim (otuz dakikadan uzun) yapılan, başka risk faktörü olmayan hastalar bulunmaktadır. Orta riskli grup; risk altında olup yatan hastaların büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. genel, ürolojik, jinekolojik, kardiyotorasik, vasküler yada nörolojik cerrahi girişimler, kalp veya akciğer rahatsızlığı, kanser veya enflamatuar barsak hastalığı, minör travmalar ve yanıklar, önceden DVT, PE yada trombofili öyküsü olanlarda yapılacak cerrahi girişimler girmektedir. Yüksek risk grubunda ise; pelvis, kalça veya alt ekstremitede kırık ya da bu bölgelere uygulanacak ortopedik cerrahi girişimler, kanser tedavisi için pelvik veya abdominal cerrahi girişim, önceden DVT, PE ve trombofili hastalığı olanlarda majör cerrahi girişim, alt ekstremite paralizisi ve majör alt ekstremite amputasyonu bulunmaktadır (38). Yapılan THRIFT (*Thromboembolic Risk Factors*) alışmasında cerrahi girişim uygulanan hastalarda başka risk faktörlerinin de devreye girdiği düşünüldüğünde, ameliyat sırasındaki ve sonrasındaki risk faktörlerini de eklemek gerekir. Alt ekstremite ortopedik operasyonları venöz tromboemboli yönünden daha yüksek risk taşırlar. Bu risk aslında cerrahi prosedürün riskinden daha yüksektir.

Sebeplerini şöyle sıralayabiliriz:

- Kalça dislokasyonu sırasında ana femoral vende gelişen, katlanma ve oklüzyon. Bu manevra sırasında, endotelial intersellüler köprülerin genişleyerek kırılması, sonucunda kollajen ve diğer prokoaglasyon maddeler sirkülasyona girer.
- Ekartrler ve cerrahi maniplasyonlar venöz endotelial hasara sebep olabilir.
- Rimerizasyon sırasında, kemik hazırlanması ve implantların uygulanması sırasında tromboplastin antijen miktarında artış olmaktadır.

- Metil-Metakrilatın polimerizasyonu sırasında oluşan ısı yine endotel hasarına sebep olabilir. İmmobilizasyon ve yatak istirahati venöz staza sebep olabilir (22).

Ameliyat sonrası dönemde hastanın uzun süre immobilize kalması DVT'nin en önemli nedenlerindedir. Ameliyat sonrası erken dönemde yapılacak rehabilitasyonla, pasif ve aktif hareketlerle venöz sistem üzerindeki kas kontraksiyonları harekete geçirilmez ise DVT için uygun zemin hazırlanmış olur (21).

Derin ven trombozunun ameliyattan sonra değil de, ameliyat sırasında başladığı tespit edildiğinde, sonrasında tek başına ameliyat sonrası profilaksiye güvenmek yerine, ameliyat içerisinde önlem alma prosedürü önem kazanmıştır. TKP sırasında kan dolaşımında bulunan trombin oluşturan kompleksler ve fibrin oluşturan maddeler işaretlenerek trombogenezin aktivasyonun ameliyatın başında başlayıp başlamadığı tespit edilmiştir. Daha çok femur hazırlanırken bu sürecin başladığı ve çimentosuza göre çimentolu uygulanan protezlerin yerleştirilmesi sırasında arttığı görülmüştür. Ameliyatın bu aşamasında ayrıca femoral venöz oklüzyon gelişebilir. Femoral kanaldan femoral ven içerisine Faktör III ve diğer intramedüller prokoagülanlar salınırlar ve sonuçta femoral vende tromboz oluşur. Kanal hazırlanması ve komponentin yerleştirilme süresini kısa tutarak femoral vendeki oklüzyon süresini azaltmayı amaçlamak gerekmektedir (39-41).

Femur hazırlanmaya başlamadan birkaç dakika önce selektif olarak heparin uygulanırsa, trombojenik uyarıyı azalttığı veya bloke ettiği görülmüştür. Preoperatif selektif olarak heparin uygulamasının, trombojenik uyarıyı azalttığı veya bloke ettiği görülmüştür (24).

2.4 TANI

Derin ven trombozu sıklıkla önce bacakta tibial venlerde, soleal sinüslerde başlamakta ve sonra uyluğa doğru ilerlemektedir. Bu nedenle ilk bulgular bacakta ortaya çıkmaktadır. Trombozun olduğu lokalizasyonda duyarlılık olması, ısı artışı, şişlik, hareketle ağrı ve pozitif Homan's bulgusu DVT'nin klasik bulgularıdır. Ancak kesin tanı için bunlar yeterli değildir. DVT'nin klinik muayene ile kesin tanı konma ihtimali %50–90 arasındadır. Bazı tanı yöntemleri ile kesin tanı konma şansı olmakla beraber kesin tanı koydurucu bir yöntem henüz daha bulunmamıştır. Olası DVT'li

hastaların tedavisi için Amerikan Akademisi Aile Hekimleri (AAFP) / Amerikan Hekim Koleji (ACP) tavsiyeleri aşağıdaki gibidir (17).

- Venöz tromboemboli (VTE) pretest olasılığını tahmin etmek ve bu test sonuçlarını yorumlamak için geçerli klinik öngörme kuralları (örn, Wells) kullanılmalıdır.
- Önceden seçilemeyen DVT veya PE ihtimali olan uygun seçilmiş hastalarda, yüksek sensitif bir D-dimer çalışmak daha uygundur.
- Alt ekstremitte DVT'sini öngörmeye pretest olasılığı yüksek olan hastalarda ultrasonografi önerilir.
- PE açısından yüksek veya orta pretest olasılığı olan hastalarda, tanısal görüntüleme çalışmaları (örneğin, ventilasyon-perfüzyon taraması, multidedektörlü helezonik BT ve pulmoner anjiyografi yapmak gereklidir.
- Dikkate alınması gereken temel laboratuvar çalışmaları ise şunları içerir: D-dimer testi, Koagülasyon testleri (örn., Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı), hiperkoagülasyon durumu değerlendirmek için yapılır (42).

2.4.1 DVT Tanısında Kullanılan Yöntemler

- Radyoaktif Madde ile İşaretlenmiş Fibrinojen
- İmpedans Pletismografi
- Venografi
- Doppler Ultrasonografi
- Magnetik Rezonans Venografi

2.4.1.1 Radyoaktif Madde ile İşaretlenmiş Fibrinojen

Bu yöntem invaziv olmayan fakat pahalı ve zaman alıcı bir tetkiktir. Tiroid bezinin iyotla blokajından sonra kalp üzerinde bulunan radyoaktif maddenin bir yüzde değeri alt ekstremitte üzerinde belirli bölgelerden de elde edilir. Bir alanda %20 yada daha fazla bir artış olması, altta bulunan trombus varlığına işaret eder. Yapılan tetkik, yalnız trombusun aktif oluşması ve yayılması esnasında pozitif olmaktadır. Bundan dolayı tromboz olayının başladığı zamanda araştırılırsa iyi sonuç alınmaktadır. Bu tetkik yapıldığı zaman yüzeysel tromboflebit, hematoma, selülit, ödem varsa bu

durumlar radyoaktivite tutulumuna yol açacağından sonucun değersiz olmasına neden olur (43).

2.4.1.2 İmpedans Pletismografi

Semptomatik hastalarda DVT tespitinde kullanılan noninvazif testlerdir (43). Venöz tıkanıklık veya venöz trombüs oluşması esnasında venedeki kan akımı hacmindeki değişmeyi kayıt etme esasına dayanır. Bu yöntemin dezavantajı ise bacak venlerindeki trombüsü ve eski posttrombotik sekelleri tespit edememesidir (44).

2.4.1.3 Venografi

Kontrast materyalin enjeksiyonu ile ekstremitenin venöz sisteminin direkt görüntülenebilmesi, venöz trombüs teşhisini koymada ve tutulumun genişliğini tespit etmede en kullanılabilir metoddur. Enjeksiyon, yüzeysel venler turnike ile kapalı tutulurken genellikle ayak bölgesinden yapılır (41). Venografide akut DVT tanısının en güvenilir tanı kriteri en azından iki radyografide sabit lümen içi dolun defektinin gösterilmesidir (17).

Venografi altın standart teknik olarak düşünülse de bu tetkikin de dezavantajları vardır. Tetkikin hasta için kolay bir tetkik olmaması, ağırlı olması, kontrast maddeye karşı reaksiyon geliştirmesi, kontrast madde verildikten sonra trombozun gelişmesi riski ve tetkikin pahalı olması dezavantajları arasındadır (45). Geçmişte iyonik kontrast maddelerin zaman zaman tromboz komplikasyonu oluşturduğu görülmüş olup, son yıllarda iso-osmolar, iyonik olmayan kontrast madde kullanımının artması ile risk azalmıştır (46-48). Diğer noninvazif tetkiklere göre venografi distal trombüsü ve tam tıkanma yapmayan trombüsü daha iyi gösterebilirken pelvik tromboz hakkında sınırlı bilgi verir (49). İncelemelerin %4 -12'sinde bazı damarları hiç doldurmuş veya eksik doldurmuş yetersiz venografiler rapor edilmiştir. Bu durumda venografinin hassasiyeti ve özgüllüğü %100 olmayabilir (47).

2.4.1.4 Doppler Ultrasonografi

Semptomatik hastalarda DVT tespitinde kullanılan noninvazif tetkiktir. Doppler USG taraması ile venöz trombüsler yüksek duyarlılıkla tespit edilebilmektedir. Bu testin başarısı muayene yapan kişinin bireysel deneyimine bağlı olmakla birlikte, prensibi lümen içindeki trombüsün ortaya çıkardığı sinyal değişikliklerinin kayıt

edilmesine dayanmaktadır. Duyarlılığı %90 kadardır ancak venöz kan akımını bozan hematoma, Baker kisti gibi durumlar sonucu yanıtlanabilir. Doppler değerlendirilmesine real-time B-mode görüntülemesi eklendiğinde venöz trombusun tespiti ve karakterizasyonu tespit etmek daha kolay hale gelmiştir. Renkli akım Doppler ise bacak venlerinden iliak venlere kadar yüksek duyarlılıkta incelenmesi yapılmasına olanak sağlar. Alt ekstremitelerde DVT’inde bu cihazlarla trombusu teşhis etmedeki duyarlılık %71 – 91 arasında, özgüllük ve doğruluk %95–98 oranlarına ulaşmıştır (50). Daha da önemli olarak artık negatif bir dubleks ultrasonografi sonucu venografi yapılmasına gerek duyulmaksızın tanıyı ekarte ettirebilmektedir. Bu tetkik yöntemi altın standart olan venografinin yerini almıştır. Aynı zamanda; distal trombozlarla kıyasla, proksimal trombozları tespit etmekte fazla duyarlılığa sahiptir (51,54). Ayrıca proksimal derin ven trombozlarının PE ve post-trombotik sendrom oluşturma riskleri daha yüksektir (55).

2.4.1.5 Magnetik Rezonans Venografi

Noninvaziv bir tetkik olup akım özelliklerine göre damarları ayırtma özelliği vardır. Pelvis venöz sistemindeki trombusları ortaya çıkarabilen tek tarama özelliğine sahip tetkik Magnetik Rezonans Venografidir. Asetebuler travma ve pelvik travma sonrasında gelişen gizli DVT’u teşhis edebilmek için konvansiyonel magnetik rezonans venografi kullanılmalıdır. Bu yöntemin dezavantajları arasında ise pahalı bir tetkik olması ve yatak başında yapılamaması bulunmaktadır (46,49,56,57).

2.4.2 Derin Ven Trombozu Profilaksisi

Derin ven trombozu riskini azaltmak için çok sayıda mekanik ve farmakolojik yöntemler kullanılmıştır.

2.4.2.1. Mekanik Yöntemler

- Antiembolik çoraplar; Yüzeysel venlerin kan akımını derin venlere kanalizasyon ederek derin ven akımını artırır. Femoral ven akış hızını %150 artırır.
- Pnömatik kompresyon cihazları; Mekanik etki ile venöz drenajı artırır. Hasta mobilize oluncaya kadar kullanılır. Dezavantaj olarak toleransını düşürür.

- Yatak içi egzersizler; Aktif ayak bileği hareketi femoral ven akımını %100, pasif ayak bileği hareketi %50 artırır.
- Sürekli pasif hareket yaptıran cihazlar.
- Vena cava filtreleri; DVT riski yüksek olan hastalarda kullanılabilir. Dezavantajı, rutin kullanımı pratik değil, aynı zamanda fiyat açısından avantajı yok (18).

2.4.2.2 Farmakolojik Yöntemler

Derin ven trombozunun 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'nin profilaksisinde kullanılan ilaçlar şunlardır.

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

2.4.2.2.1 Dekstran

Antitromboembolik ilaç olarak 1970'li yıllarda sıkça kullanılan dekstranın molekül ağırlığı 40.000 ve 70.000 daltondur. Dekstran polisakkarit yapıda bir moleküldür. Plazma volümünü ve kanın akıcılığını artırarak etki gösterir. Ayrıca trombosit fonksiyonunu azaltması, trombüs yapısını zayıflatıcı özelliği olması antitromboembolik ilaç olarak kullanılabilmesinin göstergesidir. Volüm artırıcı etkisiyle kalp ve böbrek hastalığı olanlarda risk oluşturmasından dolayı ve kanamaya neden olması nedeniyle artık kullanılmamaktadır (58).

Dekstran eğer kullanılacaksa profilaktik olarak ameliyat esnasında 10 ml/kg ve 5- 10 ml/kg ameliyat sonu 1, 3 ve 5. günlerde kullanılır (59-60).

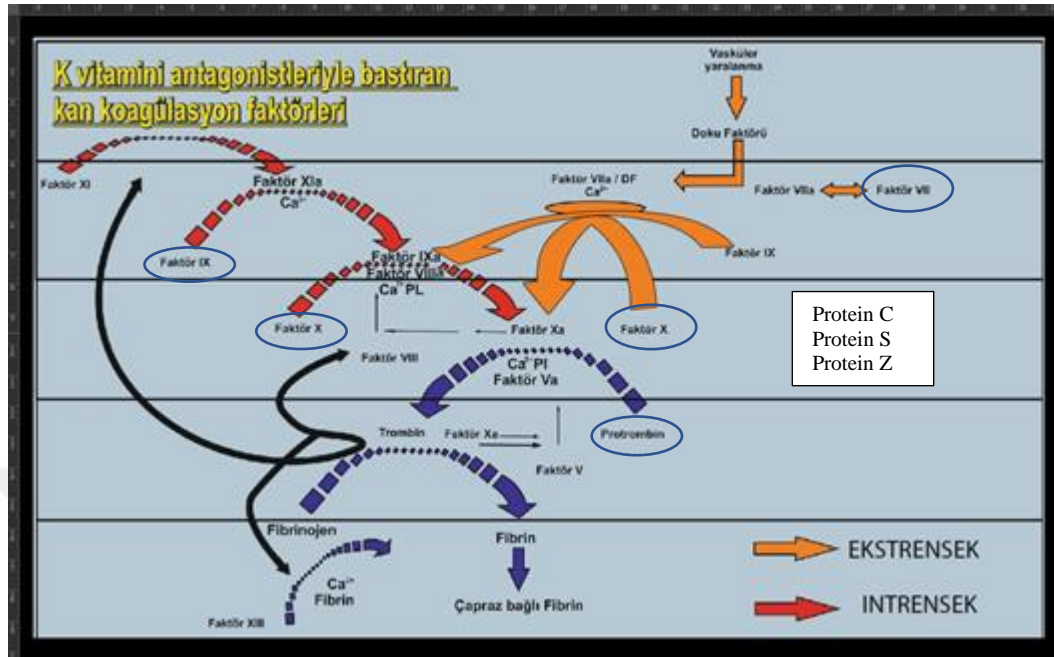
2.4.2.2.2 Aspirin

Trombosit fonksiyonları üzerinden etkili olan aspirin, kolay kullanımı, yan etkisinin az olması ve maliyeti nedeniyle avantajlı olması dolayısıyla DVT profilaksisinde kullanılmasına karşın hala tartışmalıdır. 1970'li yıllarda düşük doz aspirin ile profilakside iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir; ama daha sonraki yıllarda trombosit agregasyonun venöz değil, arteriyel dolaşımında önemli olduğunun kabul edilmesiyle, DVT'da aspirinin yeri olup olmadığı son yıllara kadar tartışılmıştır. Yapılan son çalışmalarda, aspirinin DVT'de koruyucu olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Aspirin siklooksijenaz I ve II'yi nonselektif olarak inhibe ederek prostoglandin sentezi engellenmiş olur (61,62).

2.4.2.2.3 Vitamin K Antagonistleri

Warfarin, kalça cerrahisi yapılan hastalarda antitromboembolik ilaç olarak 40 yıldır kullanılmaktadır. Fizyolojik koagulyasyonda inaktif proteinlerin sentezlenmesini sağlayarak, protein C ve S'yi etkilediği gibi Faktör II, VII, IX ve X'un karaciğerde karboksillenmesine engel olmaktadır (Şekil 3). Warfarin direk olarak koagulyasyon faktörlerinin inhibisyonundan ziyade, aktif moleküllerin sentezini engelleyerek etki gösterdiği için, terapötik antikoagulan seviyesine ulaşması günler alabilir (63). Antikoagulan etkisi 24 – 36 saat sonra görülmektedir. Gerçek antikoagulan etkisi ise 72–96 saat sonra değerlendirilir. Aynı zamanda yine K vitaminine bağımlı olan ve fibrinolitik etkiye sahip protein C ve S'nin de inaktifleşmesine yol açar; fakat bu etki, faktör aktifleşmesinin inhibisyonuna göre daha erken ortaya çıktığı için hastada geçici bir pıhtılaşmaya yatkınlık durumu gelişmesi ilacın dezavantajıdır (64). Bu nedenle, warfarin tedavisinde ilk dozla birlikte erken antikoagulan etki için heparinizasyon gerekmektedir. Warfarinin monitorizasyonu protrombin zamanı (PT) ölçümü ile yapılır. PT warfarinin etkili olduğu faktör II, VII ve X'a karşı duyarlıdır. Ayrıca, warfarin'in biyoyararlanımının değişken olması ve karmaşık farmakolojisinden dolayı uluslararası normalize oran (INR) olarak bilinen antikoagulan aktivitesini önceden tahmin etmek zor olabilir (63). Düşük INR yetersiz antikoagulyasyon sağlayacağından, yüksek INR'de kanama riskini artıracığından dolayı sürekli INR monitorizasyonu ve doz ayarlaması gerektirmesi ilacın kullanımında zorluk yaratmaktadır. İlaç-ilaç ve besin-ilaç etkileşimleri yaparak yüksek riskli komplikasyonlara sebep olabilir (65).

Diğer kemoprofilaksi ajanlarının bulunmasıyla warfarin kullanımında son yıllarda düşüş olmuştur (66).



Şekil 3. K vitamini antagonistleriyle inhibe edilen koagülasyon faktörleri

2.4.2.2.4 İntravenöz Standart Heparin (UFN)

Heparin, hayvan dokularından elde edilmiş (genellikle domuz barsağı, bazen inek akciğeri), molekül ağırlığı 12.000–15.000 dalton olan glikozaminoglikan (GAG) yapısındaki moleküllerinin heterojen karışımlarını içeren bir moleküldür.. Heparin preparatları antikoagülan etkilerini antitrombin III'e bağlanarak koagülasyon faktörlerinden faktör IIa, IX, Xa, XIa, ve XIIa'ya etki ederek gösterir (67-68). Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması, uzun yarılanma ömrünü kısaltmakta ayrıca biyoyararlanımını düşürmektedir (69). Damar içine ya da deri altına enjekte edilerek kullanılan heparinin yarı ömrü bir saattir. Parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ölçümü ile izlenen heparin, yüksek doz uygulandığında ciddi kanamalara yol açabilir. Heparin kullanan olgularda % 4 – 10 trombositopeni (TSP) görülür. Reversibl TSP'nin problem yaratmaması için, tercihen üç günde bir trombosit sayımı gerekir (70).

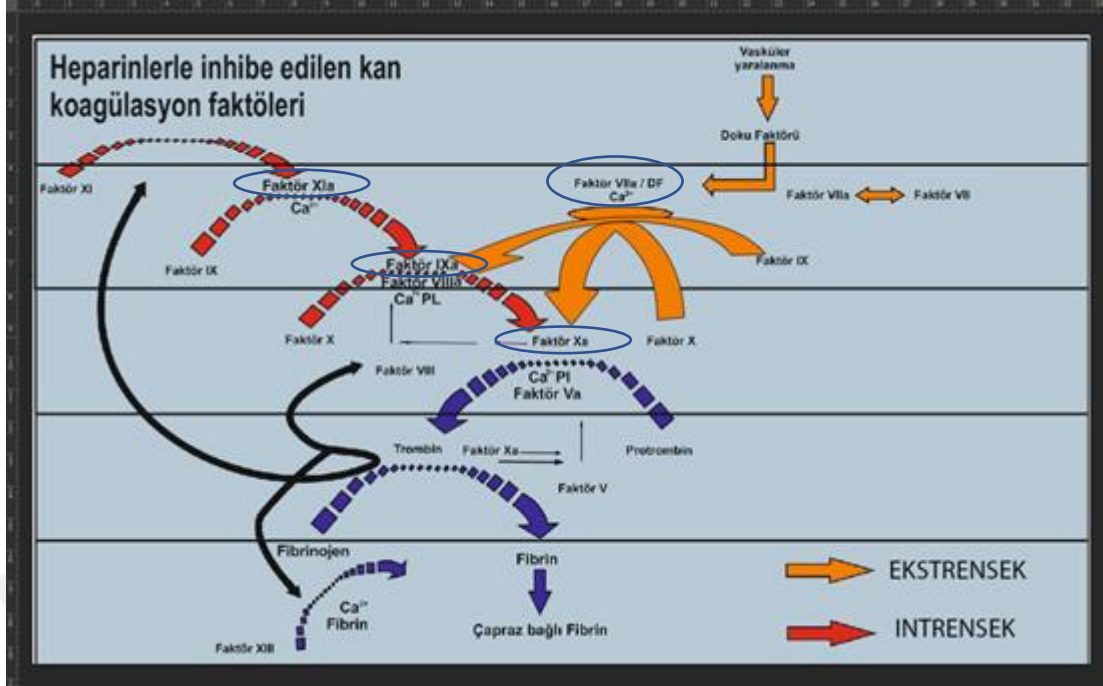
2.4.2.2.5 Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)

Heparinin enzimatik ve kimyasal depolimerizasyonu ile daha düşük molekül ağırlıklı heparin preparatları elde edilmiştir (68). Molekül ağırlıkları 3.000–10.000 dalton arasında değişmektedir. En sık kullanılan prepatlar arasında Nadroparin,

enoksaparin, dalteparin, tinzaparin bulunmaktadır (27). Heparinden üretilen tüm DMAH'ler farklı uzunluklarda mukopolisakkarit zincirlerin karışımı halinde bulunmaktadır (67). Daha fazla uzun zincire sahip olan DMAH daha yüksek oranda sülfatlanabilir. Bu da protamin sülfatla daha etkili bir şekilde nötralize edilebilmesini sağlar (71).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler pıhtılaşma şelalesi üzerinden etki göstermektedirler. Dolaşımdaki faktör IIa lokal hemostaz için gerekli olan faktördür. Trombüsün önlenmesi için ise Faktör Xa'nın inhibisyonu gerekmektedir. Faktör IIa'nın inhibisyonu trombin ile AT-III arasında bir köprü oluşmasıyla mümkün olmaktadır. Bu köprü heparin ile oluşmasına rağmen, DMAH'le bu köprü oluşmamaktadır. Bu köprü olması Faktör Xa inhibisyonu için gerekli değildir. Dolayısıyla DMAH yüksek anti-Faktör Xa aktivasyonu gösterirken rölatif olarak düşük anti-Faktör IIa etkisi göstermektedir (72,73) (Şekil 4).

Heparin ve DMAH'ler uygulandıktan sonra, uygulama dozuna bağlı olarak endotelden TFPI (doku faktör yolu inhibitörü) salınmaktadır. TFPI artışı aslında heparinin antikoagulan etkisinin yaklaşık 1/3'ünden sorumludur. Heparinin etkisinin kalan 2/3'ü AT-III tarafından sağlanmaktadır (73). Ancak heparin uygulamasından sonra endotelde TFPI tükenir. Etkisi geçince tükenmiş olan TFPI nedeniyle bir çeşit "geri çekilme" etkisi meydana gelir ve pıhtılaşma süreci yeniden aktive olabilir (74). DMAH kullanılması TFPI'nin serbestleşmesine de sebep olur. Bu da antikoagulan etkinin güçlenmesine sebep olur. Heparin 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 aktivitesi üzerine etki etmeyerek dolayısıyla aPTT'ye minimal etki ederek kanamariskini azaltır. Heparinde anti-Faktör Xa etkisinin anti-Faktör IIa etkisine oranı 1/1 iken, DMAH'de bu oran 3/1'dir. Heparinin trombositlerin kümeleşmesini önleyici etkisi mevcutken, DMAH'ler bu etkisi 10 kat daha azdır (61). DMAH'lerin plazma proteinlerine daha az bağlanır ve daha yüksek biyoyararlanıma sahiptirler. Dolayısıyla subkutan (s.c) yoldan uygulandıktan sonra daha tutarlı bir antikoagulan etki gösterirler (75). DMAH'lerin biyoyararlanımı s.c. enjeksiyon ardından %100'lere ulaşırken heparin yaklaşık %30 biyoyararlanıma sahiptir (76,77).



Şekil 4. Heparinlerle inhibe edilen koagülasyon faktörleri

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinlerin yıkılması neredeyse tamamen renal yoldan gerçekleşir; verilen dozun %80 - 90'ı idrarla ve yalnızca %1 - 2'si gaita ile atılmaktadır. DMAH'lerin kan seviyesi direkt olarak ölçülemez. Ancak klinik araştırmalar için anti-Faktör Xa ve anti-Faktör IIa aktivitesi ölçülebilir. Heparine göre DMAH'ler üç kat daha aztrombositopeniye sebep olur (78).

Total diz artroplastisi sonrası DMAH uygulanan hastalarda DVT oranları yüzde elli oranında azalmaktadır. 10 – 14 günlük kısa süreli yada 27 – 35 günlük uzatılmış profilaksiyle kanama riskinde belirgin artış gözlenmemektedir (79). En sık tercih edilen DMAH enoksaparin olup günde 40 mg subkütan enjeksiyon şeklinde önerilmektedir. Profilaktik enoksaparin uygulamasına ameliyattan 12 saat sonra başlanması; yüksek risk grubundaki hastalarda günde iki kez kullanılması önerilmektedir (80).

Böbrek yetmezliği olanlarda kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında ise enoksaparin dozu 30 mg/gün'e düşürülmelidir. Obez hastalarda doz ayarlamasının sabit doz uygulamasına üstünlüğü gösterilememiştir(81). AAOS kılavuzu herhangi bir farmakolojik ajan için bir öneride bulunmazken; ACCP, VTE profilaksisinde DMAH'leri temel ilaç olarak önermiştir (80).

2.4.2.2.6. Direk Trombin İnhibitörleri

Trombini direk olarak inhibe eden hirudin, lepirudin, desirudin, bivaluridin ve ximelegatran sentetik ilaçlardır. Oral olarak alınabilmeleri, plazma proteinlerine bağlanmadıkları için doz-cevap ilişkisini önceden kestirilebilmesi, TSP'ye neden olmamaları ve monitorizasyona gerek duyulmaması avantajı iken, bu ilaçlarla ilgili Avrupa da çalışmalar hala devam etmektedir (82).

2.4.2.2.7 Fondaparinuks Sodyum

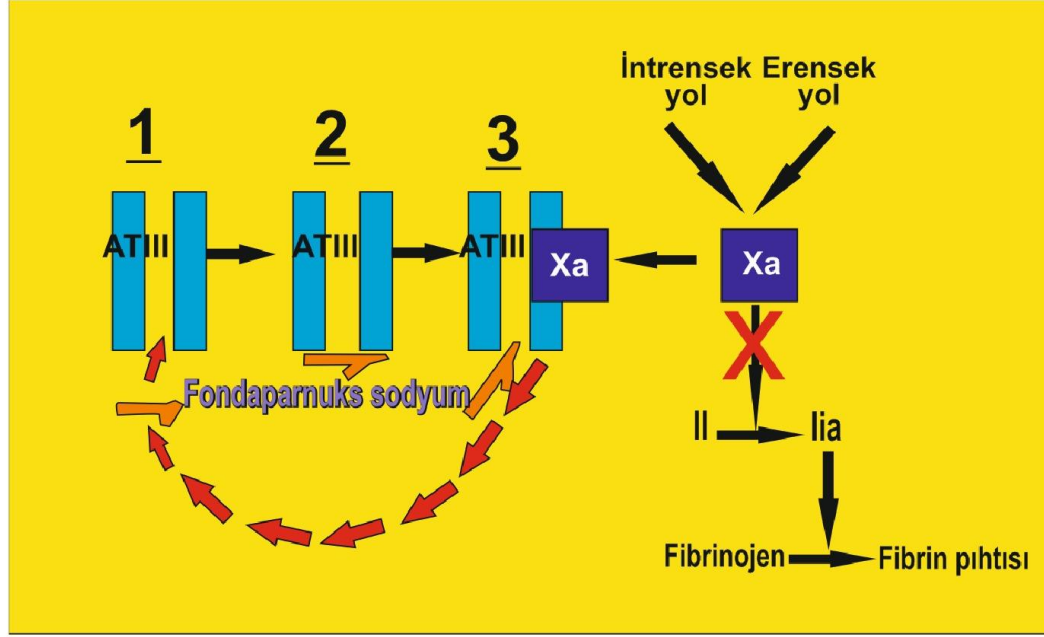
Kimyasal sentez yoluyla elde edilen beş sakkarid ünitesinden oluşmuş tamamı glikoz, glikozamin ve sellobiozdan sentezlenmiş temel yapı taşlarından bir molekül olan, yeni bir pentasakkarittir (83).

Plazmadaki hedefi AT-III'e kuvvetle bağlanıp, Faktör Xa aracılığıyla inaktivasyonunu doğal olarak artıran özel olarak tasarlanmış bir moleküldür (84). Fondaparinuks Faktör Xa'nın seçici bir inhibitörü olup her molekülü belirli bir bölgedeki AT-III molekülüne çok yüksek bir afiniteyle bağlanır. Bağlanma hızlı, non-kovalent ve reversibildir. AT-III'teki pentasakkarit bağlanma bölgesine yaklaşıp 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 (85) (Şekil 5).

Fondaparinuks aktivitesi AT-III varlığına bağlı olduğundan, doz aşımı durumunda AT-III fondaparinuksun antikoagulan aktivitesini de azaltmayacaktır. AT-III doyduğunda fondaparinuksun antitrombotik etkisi plato yapar ve hızla böbreklerden atılır. Trombin üzerine doğrudan etkisi yoktur (86). Bununla birlikte, Faktör Xa'nın nötralizasyonu hem ekstresek hem de intrinsek yollarla trombin üretiminin etkin ve lineer doza bağımlı inhibisyonuyla sonuçlanmaktadır(87-89). Trombositler üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır(89). Heparine kuvvetle bağlanabilen bir katyonik protein olan protamin, heparinin doz aşımı durumunda kullanılmaktadır (67). Protamin DMAH kullanımında da önerilmektedir.

Fondaparinuxs doz aşımında da indüklenen trombin üretimi inhibisyonunun rekombinant aktive edilmiş Faktör VII (rVIIa, NovoSeven®) ile önemli ölçüde tersine çevrilmiştir (90).

Fondaparinuxs'un plazma proteinlerine az oranda bağlanması s.c. enjeksiyondan sonra %100'lere varan biyoyararlanımına sahiptir. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 17 – 20 saat arasındır. Eliminasyonu renal yoldan gerçekleşir (90-92).



Şekil 5. Fondaparinuxsun etki mekanizması

2.4.2.2.8 Rivoraxaban

Yeni bir oksazolidinon türevi preparatı olan rivaroksaban tromboembolik hastalıkların tedavi ve profilaksisinde oral olarak kullanılabilen bir direkt Faktör Xa inhibitörüdür. TDA sonrası VTE profilaksisinde kullanımı için FDA'dan (*Food and Drug Administration*) onayı alınan direkt oral antikoagülandır. İlaç etkileşimleri çok az olup ve kan testleri ile doz ayarlamasına gerek olmaması avantaj olarak görülmektedir. RECORD çalışmasına bakıldığında semptomatik VTE'yi önlemedeki etkinliği ve majör kanama oranlarının DMAH'lerden belirgin bir farklılık göstermediği belirtilmiştir. TDA sonrasında profilaksi amaçlı 10 mg/gün 12 gün boyunca kullanılması önerilmektedir. Yaşa ve kilo ya göre doz ayarlamasına gerek yoktur (93). Ameliyattan altı-sekiz saat sonra ilk dozun alınması önerilmekte olup çoğu cerrah tarafından DMAH'lerde olduğu gibi 12. saatte başlanmaktadır. Etkinliği

açısından yemeklerle birlikte alınmalıdır. Terapotik doz aralığı kreatin klirensine göre ayarlanır. Kreatinin klirensi > 50 mL/ dk. olan hastalarda 20 mg/gün, kreatinin klirensi Direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, oral yolla alındıktan 2 - 4 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır. Hem karaciğer, hem de böbrek yoluyla atılır. Rivaroksaban kullanımı sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Kanama ve nüks açısından enoksaparin ile benzer özellikler taşımaktadır. Kanama anında etkisini nötralize edecek spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Kanser hastaları ve gebelikte kullanımı ile ilgili olarak yeterli çalışma olmadığından bu olgularda kullanılması önerilmez. Ketokanazol, ritonavir, klaritromisin, flukanazol ve eritromisin gibi ilaçlar rivaroksabanın metabolize olduğu CYP3A4 enzim sistemi ve P-glikoproteini inhibe ederler. Birlikte kullanıldıklarında rivaroksabanın kan düzeyini yükselttiklerinden kanama riski artar. Diğer yandan rifampisin, karbamezin, fenitoin ve fenobarbital rivaroksabanın etkisini azaltırlar. (94,95).

Rivaroxaban ile ilgili yapılmış bazı çalışmalara bakıldığında, arteriyel ve venöz trombozu azalttığı, mikrosirkülasyonu arttırdığı ve mikrotrombüs oluşumunu ise azalttığı bildirilmiştir (94,95).

2.4.2.2.9 Apiksaban

FDA tarafından yakın zamanda TDA ve TKA sonrası VTE profilaksisinde oral olarak kullanılan direkt Faktör Xa inhibitörü olarak onay almıştır. Apiksaban rivaroksabandan farklı olarak hem karaciğer hem böbrek yoluyla atılmaktadır. TDA sonrası 12 gün boyunca oral yolla 2,5 mg/gün dozunda önerilmektedir. Eğer hastanın karaciğer yetmezliği varsa ve serum kreatinin seviyesi 1,5 mg/dl üzerinde ise kullanılması önerilmemektedir. Postoperatif 12 – 18 saat içinde profilksinin başlanması önerilmektedir (96).

2.4.2.2.10 Dabigatran

Yeni keşfedilen ve direkt trombin (Faktör II) inhibitörü olan dabigatran oral olarak kullanılır. TDA sonrası henüz ABD’de kullanılmamakta olup yapılan REMODEL Tip 3 faz çalışmasında VTE önlemede etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir (97).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN YERİ, ÖRNEKLEMİ ve YÜRÜTÜLMESİ

Araştırma, retrospektif klinik araştırma olarak planlanmıştır. Bu araştırma Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca onaylanmıştır. (Karar No: 19-6.1T/49).

Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne 2017 Ocak - 2019 Ağustos tarihleri arasında başvuran ve Ortopedi servisinde yatırılarak tedavi gören, primer ve sekonder kalça koksartroz ve diz gonartroz tanısı konulan 214 hasta çalışmaya alındı. Hastalara yapılacak tetkikler hakkında bilgi verildi ve izinleri alındı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Primer kalça koksartrozu olan hastalar
- Sekonder kalça koksartrozu olan hastalar
- Diz gonartrozu olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen, TKP uygulanan hastalarda çimentosuz, TDP uygulanan hastalarda çimentolu protez kullanıldı.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

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

Çalışmaya alınan 214 hasta üç gruba ayrıldı.

- Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulanan hastalar Grup 1'i,

- Rivoraxaban uygulanan hastalar Grup 2'yi,
- Hastanede yatış boyunca düşük molekül ağırlıklı heparin kullanıp, taburculuk sonrası rivoraxaban kullanan hastalar Grup 3'ü oluşturdu.

Grup 1'deki hastalara hastanede kaldıkları süre boyunca, tüm hastalara subkutan yolla düşük molekül ağırlıklı heparin uygulandı. İlk doz düşük molekül ağırlıklı heparin, postoperatif 12. saatte (kanama kontrolü sağlandıktan sonra) başlandı. Daha sonra 15 gün boyunca subkutan yolla uygulandı.

Grup 2'deki hastalara postoperatif 12. Saatte 10 mg tablet, 15 gün boyunca oral yolla rivoraxaban verildi.

Grup 3'deki hastalara postoperatif 12. Saatte başlanarak hastanede yattığı sürece düşük molekül ağırlıklı heparin subkutan yolla, taburculuk sonrası oral yolla 10 mg rivoraxaban reçete edildi. Toplamda 15 gün evde kullanması sağlandı.

Total diz protezi uygulanan tüm hastalara 21 gün boyunca elastik bandaj kullandırıldı ve tüm hastalar operasyonun en geç 3. veya 4. günü mobilize edildi.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, operasyon süresi, postoperatif verilen kan miktarı, operasyonun tipi (TKP, TDP), majör komplikasyonlar, minör komplikasyonlar değerlendirildi ve sonuçlar kaydedildi.

Postoperatif dönemde hastalarda fatal kanama, hemoglobin miktarında 2 g/ml'den fazla düşüğe sebep olan kanamalar, iki ünitenden fazla kan transfüzyonuna sebep olan kanamalar, tedavinin kesilmesine sebep olan veya reoperasyon gerektiren kanamalar, semptomatik retroperitoneal, intrakranial, intraoküler veya intraspinal kanamalar majör kanama olarak kabul edildi. 25 santimetrekareden geniş ekimozlar, yara yeri hematomu, beş dakikadan uzun süren spontan burun veya dişeti kanamaları, spontan rektal kanamalar, spontan makroskopik hematüri veya üriner katater varlığında 24 saatten uzun süren hematüri minor kanama olarak kabul edildi. Tüm hastalarda postoperatif dönemde gelişen majör ve minör komplikasyonlar kaydedildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çalışmada yer alan ameliyat süresi, hastanede yatış süresi sürekli değişkenlerdendi. Gruplar arasında bu değişkenlerle ilgili tanımlayıcı istatistikler yapıldı.

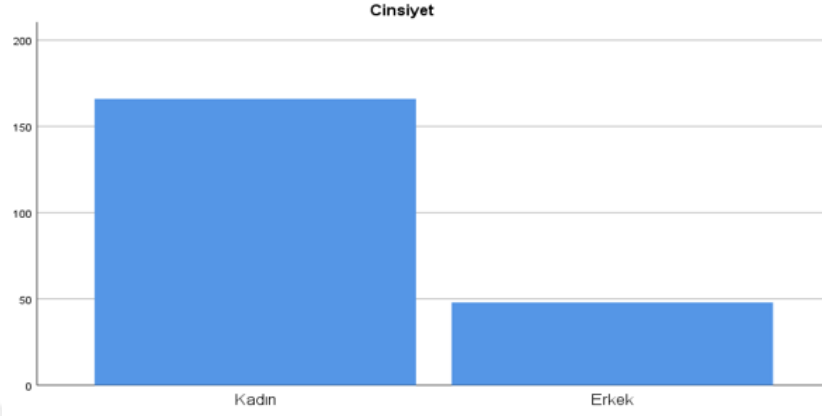
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz bilgisayar yazılımı kullanılarak yapıldı (SPSS® sürüm 22.0, SPSS Inc. Chicago, IL, ABD). Tanımlayıcı istatistikler demografik verileri, postoperatif komplikasyon düzeyleri analiz etmek için kullanıldı. İlgili veriler “ortalama \pm standart sapma” olarak ifade edildi. Ki-kare, Phi, Kramerin V ve Contengency testleri kullanılarak komplikasyon oranları tespit edildi. Aksi belirtilmedikçe $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



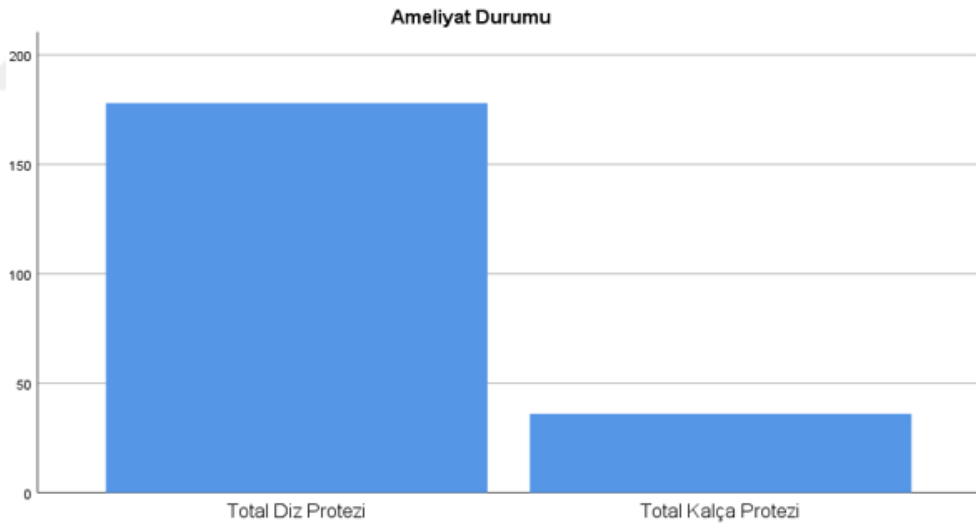
4. BULGULAR

Çalışmaya 166'sı (%77,6) kadın, 48'i (%22,4) erkek olmak üzere toplam 214 hasta alındı (Grafik 1).



Grafik 1. Tüm hastalarda cinsiyet dağılımı

Hastaların 178'ine (%83,2) total diz protezi ameliyatı, 36'sına (%16,8) total kalça protezi ameliyatı uygulandı (Grafik 2).



Grafik 2. Tüm hastalarda ameliyat durumu dağılımı

Operasyon sonrası profilaksi amacıyla kullanılan enoksaparin ve rivaoksaban (düşük molekül ağırlıklı heparin) ilaçlarına göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Grup 1'deki 46 hastaya (%21,5) yatarken ve taburculuk zamanı enoksaparin, Grup 2'deki 123 hastaya (%57,5) hem yatarken hem de taburculuk zamanı rivaroksaban, Grup 3'deki 45 hastaya (%21) ise yatarken enoksaparin taburculukta ise rivaroksaban verildi (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arası hasta dağılımı

	Hasta Sayısı	% Değeri
Grup 1	46	21,5
Grup 2	123	57,5
Grup 3	45	21
Toplam	214	100

Hastaların yaş ortalaması 65 (min 25,max 89 \pm 9,64) idi. Gruplar arasında yaş ortalaması değerlendirildiğinde Grup 1'deki 46 hastanın yaş ortalaması 62 (min 27, max 82 \pm 7,61), Grup 2'deki 123 hastanın yaş ortalaması 64 (min 25, max 79 \pm 8,17), Grup 3'deki 45 hastanın yaş ortalaması 67(min 28, max 89 \pm 9,01) idi (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplar arasında yaş ortalaması dağılımı

	Hasta Sayısı	Yaş Ortalaması	Min. Yaş	Max. Yaş	Std Deviasyon	P değeri
Grup 1	46	62	27	82	7,61	0,625
Grup 2	123	64	25	79	8,17	0,715
Grup 3	45	67	28	89	9,01	0,603
Toplam	214	65	25	89	9,64	0,681

Operasyon sonrası hastanede yatış süresi ortalaması tüm hastalar değerlendirildiğinde 5,4 (min 2, max 14) gün idi. Grup 1'deki 46 hastanın hastanede yatış süresi ortalaması 5,13 (min 3, max 11), Grup 2'deki 123 hastanın hastanede yatış süresi ortalaması 5,21 (min 2, max 9), Grup 3'deki 45 hastanın hastanede yatış süresi ortalaması 6,1 (min3, max14) idi. Operasyon sonrası hastanede yatış süresi 3 grup arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=1,00) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplar arasında hastanede yatış süresinin değerlendirilmesi

	Hasta Sayısı	Ortalama Yatış Süresi (Gün)	Min. Yatış Süresi	Max. Yatış Süresi	Std Deviasyon	P değeri
Grup 1	46	5,13	3	11	1,37	0,805
Grup 2	123	5,21	2	9	1,33	0,719
Grup 3	45	6,1	3	14	2,25	0,920
Toplam	214	5,4	2	14	1,62	1,00

Tüm hastalarda operasyon süresi ortalaması 101,98 (min 90, max 135 ± 12,68) dakikaydı. Grup 1'deki 46 hastanın operasyon süresi ortalaması 99,13 (min 90, max 135), Grup 2'deki 123 hastanın operasyon süresi ortalaması 102,4 (min 90, max 135), Grup 3'deki 45 operasyon süresi ortalaması 103,5 (min 90, max 130) idi. Operasyon süresi 3 grup arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=1,027) (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplar arasında operasyon süresinin değerlendirilmesi

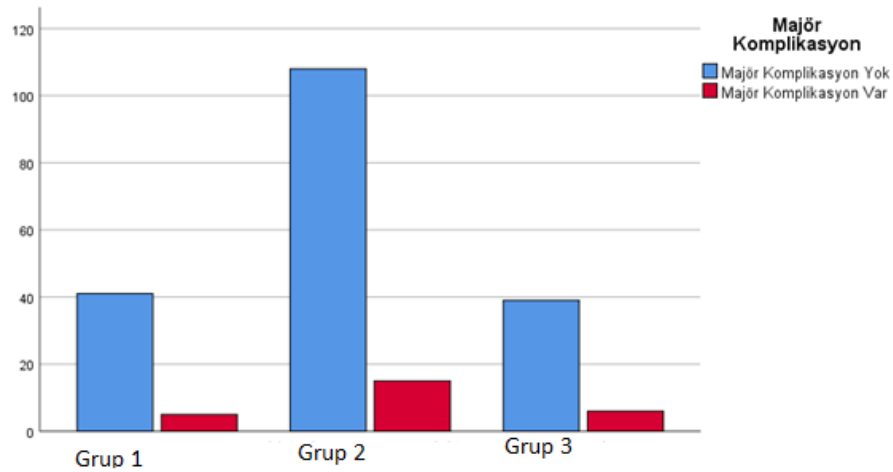
	Hasta Sayısı	Ortalama Operasyon Süresi (Dakika)	Min. Operasyon Süresi	Max. Operasyon Süresi	Std. Deviasyon	P değeri
Grup 1	46	99,13	90	135	13,09	1,012
Grup 2	123	102,4	90	135	13,32	1,090
Grup 3	45	103,5	90	130	9,97	0,918
Toplam	214	101,98	90	135	12,68	1,027

PE ve DVT açısından değerlendirildiğinde 214 hastanın hiçbirinde derin ven trombozu ve pulmoner emboli saptanmadı. Postoperatif dönemde major ve minor komplikasyonlar açısından hastalar incelendiğinde 26 hastada (%12,1) major komplikasyon geliştiği, 45 hastada (%21) minor komplikasyon geliştiği görüldü. (Tablo 6) (Grafik 3). Majör komplikasyon gelişen 26 hastanın 10'unda hemoglobin

miktarında 2 g/ml'den fazla düşüğe sebep olan kanama, 16'sında iki üniteden fazla kan transfüzyonuna sebep olan kanama izlenmiştir. Minör komplikasyon gelişen hastanın 45'inde ekimoz görülmüştür.

Tablo 6. Tüm hastalarda postoperatif komplikasyon dağılımı

KOMPLİKASYON		
	Var	Yok
DVT	0	214
Pulmoner Emboli	0	214
Major Komplikasyon	26	188
-Hemoglobin miktarında 2 g/ml'den fazla düşüğe sebep olan kanama	10	188
-İki üniteden fazla kan transfüzyonuna sebep olan kanama	16	188
Minör Komplikasyon	45	169
- Ekimoz	45	169



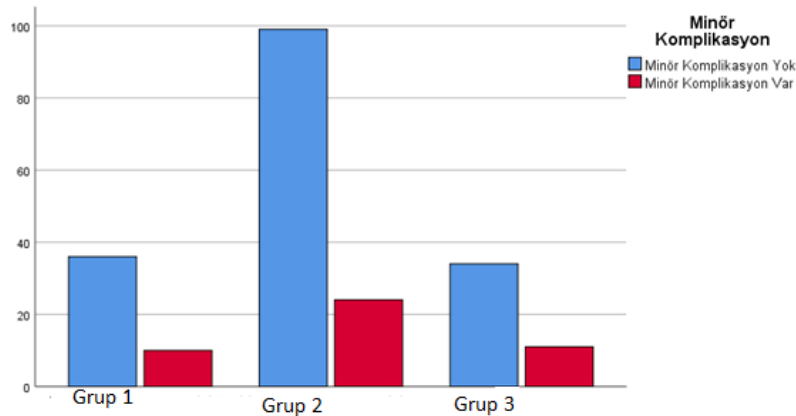
Grafik 3. Gruplar arası majör komplikasyon dağılımı

Gruplar arasında majör komplikasyonlar değerlendirildiğinde anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,974) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar arası majör komplikasyon dağılımı

Majör Komplikasyon	Var	Yok	Toplam
Grup 1 Hasta Sayısı	5	41	45
Grup 1 Yüzde Değeri	%2,3	%19,2	%21,5
Grup 2 Hasta Sayısı	15	108	123
Grup 2 Yüzde Değeri	%7	%50,5	%57,5
Grup 3 Hasta Sayısı	6	39	45
Grup 3 Yüzde Değeri	%2,8	%18,2	%23

Postoperatif dönemde major komplikasyonlar açısından 3 grup değerlendirildiğinde Grup 1'deki 46 hastanın 5'inde, Grup 2'deki 123 hastanın 15'inde, Grup 3'deki 45 hastanın 6'sında major komplikasyon geliştiği görüldü. (Grafik 3) Grup 1'de major komplikasyon görülen 5 hastanın hepsinde hemoglobun miktarında 2 g/ml'den fazla düşüşe sebep olan kanama, grup 2 de major komplikasyon gelişen 15 hastanın 5'inde hemoglobun miktarında 2 g/ml'den fazla düşüşe sebep olan kanama 10'unda iki üniteden fazla kan transfüzyonuna sebep olan kanama, grup 3'de major komplikasyon gelişen 6 hastanın hepsinde iki üniteden fazla kan transfüzyonuna sebep olan kanama görülmüştür.



Grafik 4. Gruplar arası minör komplikasyon dağılımı

Yapılan istatistiksel analizlerde gruplar arasında minör komplikasyonlar değerlendirildiğinde anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,779$) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplar arası minor komplikasyon dağılımı

Minör Komplikasyon	Var	Yok	Toplam
Grup 1 Hasta Sayısı	10	35	45
Grup 1 Yüzde Değeri	%4,7	%16,8	%21,5
Grup 2 Hasta Sayısı	24	99	123
Grup 2 Yüzde Değeri	%11,2	%46,3	%57,5
Grup 3 Hasta Sayısı	11	34	45
Grup 3 Yüzde Değeri	%5,1	%15,9	%23

Postoperatif dönemde minör komplikasyonlar açısından 3 grup değerlendirildiğinde; Grup 1'deki 45 hastanın 10'unda, Grup 2'deki 123 hastanın 24'ünde, Grup 3'deki 45 hastanın 11'inde minör komplikasyon geliştiği görüldü (Grafik 4).

5. TARTIŞMA

Derin ven trombozu, kalça ve diz artroplastisi cerrahisinden sonra oldukça sık görülmekte olan bir komplikasyondur. Bu sorun cerrahi prosedürün riskinden daha yüksek olduğu için klinik olarak hem mortalite hem morbidite açısından çok önemlidir (17). DVT'nin klinik tanısındaki güvensizlikten ve artroplastisi sonrası kullanılan profilaksiye rağmen, profilaksiste 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 etkileyebilecek olan yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle oranı, operasyon süresi, intraoperatif kanama miktarı, intraoperatif verilen kan miktarı ve postoperatif verilen kan miktarı sonuçları etkilemektedir. Gordoıs ve ark.ları (98), Bauer ve ark.ları (85) ile Coussement ve ark.larının (99) 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'yi engellemek amacıyla yaşlılarda doz ayarlamasına gerek olmadığını vurgulamışlardır (100). Bauersachs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, tek başına rivaroksabanın, akut DVT tedavisi için benzer güvenlik ile standart tedavi kadar etkili olduğu ve tedaviye devam edildiğinde rivaroksabanın, nükslerin önlenmesinde plaseboya kıyasla çok etkili olduğu ve kabul edilebilir bir kanama riskinin olduğunu göstermektedir (101). Bizim çalışmamızda da DVT ve pulmoner emboliyi önlemede standart tedavi ile aynı etkinlikte olduğu saptanmıştır. Yine Bauersachs ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DVT tedavisinde hem düşük molekül ağırlıklı heparinin hem de bir K vitamini antagonistinin yerine tek bir ajan olarak rivaroksabanın kullanılması çalışmanın bir diğer özelliğidir (101). Bizim yaptığımız çalışmada grup 2'deki hastalara yalnızca rivaroksaban verilmiştir ve bu çalışmayla benzer veriler elde

edilmiştir. Bununla birlikte, tedavinin ilk haftalarındaki etkinlik üç çalışma grubunda benzerdi. Bu nedenle rivaroksaban rejimi, DVT'nin ayakta tedavi yönetimini daha da kolaylaştırabilir. Birincil etkinlik ve güvenlik sonuçları için sonuçlar tutarlıydı ve yaşa, cinsiyete, kiloya ve böbrek fonksiyonuna bakılmaksızın doz modifikasyonuna ihtiyaç duymadığını gösterdi (100). Her bir çalışmadaki hastaların özellikleri, bulgularımızın genelleştirilebilirliğini destekleyen diğer çalışmalardakilerle aynıydı (102-105). Oral rivaroksaban, ilk 15 gün günde bir doz 10 mg laboratuvar izlemesine gerek kalmadan, ilk uygulamaya etkili, güvenli, tek ilaçlı bir yaklaşım sağlayabilir.

Her ne kadar birkaç çalışma, primer total kalça artroplastisinde (TKA) ve total diz artroplastisinde (TDA) venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisinde aspirin kullanımını desteklese de, revizyon TKA ve TDA'da optimal kemoprofilaktik ajan net değildir (106). Haetjens ve ark.ları (106) ile Yoo ve ark.larının (107) nadroparin ile plesabo kontrollü çalışmalarında bu sonuçları etkileyebilecek faktörlerin DVT profilaksisini değiştirmedeği belirtilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada; TKP ve TDP uygulanan hastalarda verilen DMAH ve rivoraxabanın operasyon sırasında ve sonrasındaki transfüzyon gereksinimleri daha önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Bir meta-analizde, 56.730 hastayı içeren 45randomize kontrollü çalışma sonucunda ve TDA uygulanan hastalarda tromboprofilakside DMAH, apiksaban, dabigatran, rivaroksaban ve warfarin kullanımı ile kemoprofilaksi kullanılmaması yara yerinde kanama riski bakımından karşılaştırılmıştır. Bu risk, DMAH kullananlarda kemoprofilaksi yapılmayanlara göre 2,32 kat, warfarin kullananlara göre 1,54 kat, dabigatrana göre 4,38 kat, apiksabana göre 1,27 kat artmış olarak bulunmuştur. Rivaroksabanla DMAH'ler arasında yara yerinde kanama riski bakımından fark saptanmamıştır (108).

Bala ve ark'ın TDA uygulanan hastalarda kanama komplikasyonları yönünden ASA ile DMAH'yi karşılaştırdıkları çalışmalarında, DMAH kullanılan gruptatransfüzyon gereksinimini daha yüksek bulurken, 90 günlük izlemde kanama komplikasyonları açısından önemli bir fark gözlemlenmemişlerdir (66).

Cafri ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, TDA uygulanan hastalarda ASA, DMAH, fondaparinux ve warfarini etkinlik ve güvenlik açısından

karşılaştırmışlardır. Toplam 30.000 hastanın 90 günlük takibinde DMAH, kanama komplikasyonları açısından ASA kadar güvenli bulunmuştur (64).

Warfarinin güvenli kullanım aralığı oldukça dardır. TDA sonrası warfarin profilaksisi alan 8800 hasta üzerinde yapılmış yeni bir çalışmada, VTE görülme oranının %1,12 olduğu saptanmıştır (64). Warfarin fibrinolitik etkiye de sahip olduğundan kanama, yara yerinde uzamış akıntı ve yara yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonları vardır. Bu çalışmada bu etkiye bağlı komplikasyonlar sırayla %3, %0,38 ve %0,46 olarak bulunmuştur (64).

Total diz artroplastisi sonrası warfarin kullanımı ile ilgili yapılan 18.000 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada 2007 – 2015 yılları arasında warfarin kullanımında yıllık %3'lük bir düşüş olduğu görülmüştür (66).

ASA DMAH fondaparinuxs ve warfarinin ortopedik cerrahi yapılan hastaların tromboprofilaksisinde etkili ve güvenli olduklarını gösteren çok sayıda ve güçlü kanıtlar içeren çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte DMAH kullanan hastalarda yara yeri enfeksiyonu, sistemik kanama bulguları, yara yeri problemleri gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (66).

Hainer ve ark.larının (109) 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, bunun da majör cerrahi geçiren, özellikle yaşlı hastaların uzun tedavi süreçleri, hastalarda ilaç birikimi ve kanama açısından her zaman daha fazla risk taşıdığı bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada böbrek fonksiyonu bozuk yada çok yaşlı hasta olmadığı için bu ayırım yapılamamıştır. Buna rağmen üç grup hastada da istatistiksel olarak anlamlı bir kanama izlenmemiştir.

Freidel ve ark.ları (110) çalışmalarında; DMAH'lerin koagülasyon kaskadı üzerinde antitrombotik etkilerini pıhtılaşma faktörlerinden Faktör Xa ve IIa üzerindeki etkileri aracılığıyla ortaya çıkardığını belirtmişlerdir. Jeske ve ark.larının (111) çalışmasında DMAH'lerin molekül yapılarının farklı olması ve sonuçta etkilerinin molekül büyüklüğüne ve yapılarına bağlı olması nedeniyle antikoagulan etkilerinde farklılıklar olduğunu, anti-FXa ve anti-FIIa etki güçlerinde belirgin farklılıklar olduğunu belirtmişlerdir. Majör cerrahi geçiren hastalarda operasyon sonrası DVT'nin

oluşumunu önlemek için yapılan antitrombotik profilaksinin uygulanmasından sonra kanama önemli bir komplikasyondur. Bauer ve ark.larının (85) yaptıkları çalışmada, TDP uygulanan hastalarda kanama indeksinin (Kanama indeksi = (Preop. Hb değeri – Postop. Hb değeri) + Transfüzyonda verilen ünite sayısı \leq 2) fondaparinuksta enoksaparine göre yüksek olduğu, major kanama (retroperitoneal, gastrointestinal, intraokuler ve intrakranial kanama) açısından her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Yine Lassen ve ark.larının (112) yaptıkları çalışmalarda TKP ve TDP uygulanan hastalarda fondaparinuks ve enoksaparin arasında majör kanama açısından anlamlı bir farkın olmadığı belirtilmiştir. Yaptığımız çalışmada, her üç şekilde antikoagulanın kullanımı sonrasında major kanamaya rastlanılmamıştır. Bu durum yapılan literatür çalışmalarıyla uyumluluk göstermektedir.

Komplikasyonlarla ilgili olarak, mevcut veriler sadece LMWH ve faktör Xa'nın karşılaştırılan bir metaanalizde TKA alan hastalarda ölüm oranı faktör Xa inhibitörü alan hastalardakinden daha düşük olarak bulunmuştur.(113) Yaptığımız çalışmada herhangi bir ölüm olmamıştır. Yapılan metaanalizde klinik olarak anlamlı olmayan kanama ve küçük kanama oranları TKA ve TDA hastalarında benzer olarak bildirilmiş olup yaptığımız çalışmada minor komplikasyonlar karşılaştırılığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Düşük molekül ağırlıklı heparin ile karşılaştırılan çalışmalara bakıldığında güvenlik ve etkinlik açısından benzer sonuçlar bulunmuştur. 24.385 hastayı içeren yedi çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde; direkt Faktör Xa inhibitörlerinin (rivaroksaban ve apiksaban) DVT'nin önlenmesinde enoksaparine üstünlüğü gösterilmesine rağmen PE gelişimi, majör kanama oluşması, yara yeri enfeksiyonu ve transfüzyon gereksinimi gibi komplikasyonlar açısından aralarında belirgin bir fark saptanmamıştır. Bu nedenle son yıllarda, kullanım kolaylığı açısından TDA sonrası profilakside daha çok tercih edilmektedir (114).

McCardel ve ark. (115), 1,3 gr/gün aspirin proflaksisi uygulanan TKP'li 159 hastada hiç semptomatik DVT görmediklerini, ultrasonografi ile sadece dokuz olguda asemptomatik DVT görüldüğünü; bu olguların beşinin proksimal trombüs olduğunu ve hiç ölümcül PE gelişmediğini belirtmişlerdir. TDA ve TKA'da farklı antikoagulan tedavilerin kullanımı birkaç sistematik inceleme ve metaanalizle değerlendirilmiştir. Önceki metaanalizler faktör Xa inhibitörleri olan rivaroxaban ve apixaban ile

enoksaparin karşılaştırıldığında rivaroxaban ve apixabanın enoksaparininden daha iyi bir antikoagülan etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Ayrıca bu çalışmada enoksaparinin majör kanama insidansı faktör Xa inhibitörlerinin bazılarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (116). Örneğin, Gomez-Outes ve ark. yaptığı çalışmada enoksaparin ile karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı kanama riski, rivoroksaban ile daha yüksek, dabigatran ile benzer ve apiksaban ile daha düşük olduğu bildirilmiştir (117).

Doğrudan faktör Xa inhibitörü rivaroxaban, apixaban, darexaban, betrixaban, edoxaban, ve birkaç gelişmekte olan ilaçlardır (örneğin, BAY 59-7939, YM150, LY517717). Yapılan analizde rivaroksabanın enoksaparininden daha yüksek bir kanama oranıyla ilişkili olduğu, apiksaban ve edoksabanın önemli ölçüde yüksek kanama riski ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Üç metaanaliz çalışmasında, enoksaparin ile farklı direkt trombin inhibitörleri karşılaştırılmıştır.

Dabigatran da direkt Faktör X inhibitörleri gibi kan testleri ile doz ayarlamasına gereksinim duyulmamaktadır ayrıca çok az ilaç reaksiyonuna sahiptir. Yapılan remobilize çalışmasında ise komplikasyon açısından kanama oranları benzer bulunmasına rağmen, VTE önleme açısından belirgin azalma gösterilememiştir. Bu nedenle daha uzun süreli takip sonuçlarına ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (116).

ACCP kılavuzuna bakıldığında TDA sonrası profilaksi amaçlı günlük 150 mg/gün 12–15 gün süresince oral olarak alınması önerilmektedir. Postoperatif 4. saatte verilmesi gerekmektedir. Eğer hastanın kreatinin klerensi 30 ml/dk altında ise dabigatran önerilmemektedir. Dabigatran DMAH'ler ile benzer etkinlik gösterir buna rağmen DMAH'lerin uzun dönem sonuçlarının daha iyi bilinmesi nedeniyle dabigatrana tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir (3).

Genel olarak, çalışmalarda dabigatran ile enoksaparin VTE oranları benzer bulundu ve majör kanama riski tedaviler arasında da benzer olarak bildirilmiştir. Cohen'in 2005 meta-analizinde, ksimegatranın enoksaparine kıyasla kanamanın anlamlı derecede daha düşük olduğu, VTE riski açısından her iki ilacın etkinlik oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir. Dahil edilen çalışmalardaki verilere bakıldığında aspirinin TKA ve TDA'da profilaksinin değerlendirildiği çalışmaların yetersiz olduğu görülmüştür (117).

İki yeni randomize çalışmada aspirin ve rivaroksaban; TDA ve TKA uygulan hastalarda karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da aspirin etkili bulundu verivaroxaban'ın VTE'yi önlemede etkili olduğu bildirilmiştir (118). Öte yandan, yine randomize çift kör yapılan bir çalışmada VTE'yi uzun süreli önlemede ve nüks oranlarında aspirin ile düşük doz rivaroksaban (20 mg'lık bir doz veya 10'luk bir dozmg) karşılaştırıldığında aspirinin daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bizim gruplarda da düşük doz rivaroksaban kullanılmıştır. Yapılan metaanalizde TDA veya TKA yapılan hastalarda VTE profilaksi amacıyla enoksaparin (LMWH) plasebo ve 2 ana antikoagülan sınıfı (faktör Xa inhibitörleri vedirekt trombin inhibitörü) ile karşılaştırılmış genel olarak, LMWH plasebodan ,faktör Xa inhibitörleri ve direkt trombin inhibitörleri LMWH'den daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bazı istisnalar vardı; TDA hastalarında VTE ve DVT ile ilgili sonuçlar ve TKA hastalarında DVT açısından sonuçların benzer olduğu direkt trombin inhibitörleri ve LMWH karşılaştırıldığında benzer oranlar olduğu bildirilmiştir. TKA ve TDA'da 3 ilaç sınıfı arasında PE oranları, majör kanama komplikasyon oranların benzer olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında faktör Xa inhibitörlerinin ve direkt trombin inhibitörlerinin TDA veya TKA uygulanan hastalarda VTE profilaksisinde güvenle kullanabileceğini göstermiştir (118).

TKA ve TDP yapılan hastalarda antikoagülanlar venöz tromboemboliyi önlemek için rutin olarak kullanılır. Yapılan bir metaanalizde, LMWH plaseboya kıyasla beklenildiği gibi koruma sağladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, TDA yapılan hastalarda, faktör Xa inhibitörleri ile DMAH karşılaştırılığında VTE oranları ile benzer ve doğrudan trombin inhibitörlerinden düşük olduğu bulunmuştur. PE oranları, LMWH'ye kıyasla faktör Xa inhibitörleri ve direkt trombin inhibitörleri kullanan hastalarda daha düşüktü; fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Büyük kanama oranları 3 ilaç sınıfı arasında benzer olarak rapor edilmiştir. Sonuçlar TKA uygulanan hastalar için biraz farklı, Faktör Xa inhibitörleri ve direkt trombin inhibitörleri kullanılan TKA hastalarında daha düşük oranda VTE olduğu bildirilmiştir. LMWH uygulanan hastalarla Faktör Xa inhibitörleri karşılaştırıldığında TKA hastalarında DVT oranının daha düşük olduğu, LMWH ve direkt trombin inhibitörleri ile DVT oranı benzer olduğu saptanmıştır. PE oranları ve majör kanama oranları 3 ilaç sınıfında da benzer olarak bulunmuş. Bizim

çalışmamızda grup 1, grup 2, grup 3 hastaların hiçbirinde DVT ve PE oluşmamıştır. Bu da literatürle karşılaştırılığında benzer sonuçlar bulunmuştur (119). Bizim çalışmamızda da DMAH, rivoraxaban ve ardışık tedavi kullanan hastalar arasında DVT ve PE' yi önleme ve komplikasyonlar arasında fark olmadığı istatistiksel olarak gösterilmiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Artroplasti cerrahisi sonrası oluşabilen derin ven trombozunun önlenmesinde ve diğer komplikasyonlardan kaçınmada rivaroxaban düşük molekül ağırlıklı heparin kadar etkili bir medikal tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir.

Subkutanyol ile uygulanan DMAH yerine oral yolla kullanılan Rivaroxabanın kullanım kolaylığı sağlaması rivaroxabanın, DMAH'a olan bir üstünlüğüdür.

Bizim çalışmamızda Rivaroxaban ve enoksoparin arasında istatistiksel olarak DVT, pulmoner tromboemboli ve diğer komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Ancak hasta sayılarımızın nispeten az olması nedeniyle bu konuda daha geniş serili çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1) Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *The Annals of Family Medicine*, 2007;5(1):63-73.
- 2) Shahi A, Chen AF, Tan TL, Maltenfort MG, Kucukdurmaz F, Parvizi J. The incidence and economic burden of in-hospital venous thromboembolism in the United States. *The Journal of arthroplasty*, 2017;32(4):1063-6.
- 3) Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012;141(2): e278S-e325S.
- 4) Xing KH, Morrison G, Lim W, Douketis J, Odueyungbo A, Crowther M. Has the incidence of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip/knee arthroplasty changed over time? A systematic review of randomized controlled trials. *Thrombosis research*, 2008;123(1), 24-34.
- 5) White RH, Zhou H, Gage BF. Effect of age on the incidence of venous thromboembolism after major surgery. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2004;2(8):1327-33.
- 6) Huo MH, Spencer DL, Borah BJ, Mills RM, Fan Y, Yarlak A, et al. Post-discharge venous thromboembolism and bleeding in a large cohort of patients undergoing total hip or total knee arthroplasty. *JCOM*, 2012;19(8).
- 7) Januel JM, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, et al. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *Jama*, 2012;307(3): 294-303.
- 8) White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thrombosis and haemostasis*, 2003;90(09): 446-455.
- 9) Khatod M, Inacio MC, Bini SA, Paxton EW. Prophylaxis against pulmonary embolism in patients undergoing total hip arthroplasty. *JBJS*, 2011;93(19):1767-72.
- 10) Yoo JJ, Yoon HJ, Yoon PW, Lee YK, Kim HJ. Medial placement of the acetabular component in an alumina-on-alumina total hip arthroplasty: a comparative study with propensity score matching. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 2013;133(3), 413-9.
- 11) Bjørnå BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 2006;88(3):386-91.

- 12) Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, Geerts WH, Ginsberg JS. The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: a multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. *Archives of Internal Medicine*, 1998;158(8):873-8.
- 13) Kaempffe FA, Lifeso RM, Meinking C. Intermittent pneumatic compression versus coumadin. Prevention of deep vein thrombosis in lower-extremity total joint arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*, 1991;(269), 89-97.
- 14) Hull RD, Pineo GF. Heparin and low-molecular-weight heparin therapy for venous thromboembolism: will unfractionated heparin survive? In *Seminars in thrombosis and hemostasis* Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. (2004 February, Vol. 30, No. S 1, pp. 11-23).
- 15) Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Archives of Internal Medicine*, 2002;162(16):1833-40.
- 16) Kwong LM. Deep Vein Thrombosis Prophylaxis: Better Living Through Chemistry—Affirmative. *The Journal of Arthroplasty*, 2005; 20:12-14.
- 17) Greenfield LJ. Venous and lymphatic disease. *Principles of Surgery*, 1994; 6: 989–1014.
- 18) Lieberman JR, Wollaeger J, Dorey F, Thomas BJ, Kilgus DJ, Grecula MJ, et al. The efficacy of prophylaxis with low-dose warfarin for prevention of pulmonary embolism following total hip arthroplasty. *JBJS*, 1997;79(3):319-25.
- 19) Ismail I, Tobing DAL, Bachtiar A, Siregar UP, Tambunan KL. Protein C, protein S, antithrombin III, and hyperfibrinogenemia in deep vein thrombosis (DVT) among patients who underwent high risk orthopaedic surgery. *Medical Journal of Indonesia*, 2004;13(1), 24-30.
- 20) Cooper WJ, Groce III J. Advances in the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Consult Pharm*, 2001;16(Suppl D):7-17.
- 21) Harkess, J. W. Arthroplasty of hip. *Campbell's Operative Orthopaedics*, 1998;1:296-471.
- 22) Kalafat H. Genel cerrahide tromboemboli profilaksisi. *Tromboz Bülteni*, 1993;1:26–30.
- 23) Evarts C. *Surgery of the musculoskeletal system: Thromboembolic disease*, Cilt 1, 2.baskı, Churchill Livingstone, 1990: 55-70.
- 24) Sharrock NE, Go G, Harpel PC, Ranawat CS, Sculco TP, Salvati EA. The John Charnley Award. Thrombogenesis during total hip arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1995;(319):16-27.
- 25) Maynard MJ, Sculco TP, Ghelman B. Progression and regression of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1991; (273):125-30.

- 26) Berman AT, Parmet JL, Harding SP, Israelite CL, Chandrasekaran K, Horrow JC, et al. Emboli observed with use of transesophageal echocardiography immediately after tourniquet release during total knee arthroplasty with cement. *JBJS*, 1998;80(3), 389-96.
- 27) Lieberman JR, Heckmann N. Venous thromboembolism prophylaxis in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty patients: from guidelines to practice. *J Am Acad Orthop Surg*, 2017;25(12):789–98.
- 28) Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *New England Journal of Medicine*, 1997;337(10), 688-699.
- 29) Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 1999;82(08), 165-174.
- 30) White, RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003; 107(23_suppl_1), I-4.
- 31) Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of Internal Medicine*, 2002;162(10): 1182-9.
- 32) Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Archives of Internal Medicine*, 2002; 162(11), 1245-8.
- 33) Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thrombosis and haemostasis*, 1999;82(08), 610-9.
- 34) Hyers TM. Venous thromboembolism. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999;159(1):1-14.
- 35) Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2000; 21:1301-36.
- 36) Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, et al. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*; 8th. Edission. 2010; chapter 56.
- 37) Arseven O, Ekim N, Müsellim B, Oğuzülgen IK, Okumuş NG, Öngen G, et al. Pulmoner embolizm tanı ve tedavi uzlaşı raporu. *Türk Toraks Dergisi*, 2015;1-80.
- 38) Lowe GDO, Greer IA, Dewar EP. Risk of prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ: British Medical Journal: International Edition*, 1992; 305(6853):567-74.
- 39) Salvati EA, Pellegrini VD, Sharrock NE, Lotke PA, Murray DW, Potter H, et al. Symposium-Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement. *JBJS*, 2000;82(2): 252-70.

- 40) Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, Lawrence D, Nairn D, Bentley PG. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. *Br Med J*, 1977;2(6081):223-5.
- 41) Parvizi J, Ceylan HH, Kucukdurmaz F, Merli G, Tuncay I, Beverland D. Venous thromboembolism following hip and knee arthroplasty: the role of aspirin. *JBJS*, 2017;99(11): 961-72.
- 42) Snow V, Qaseem A, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T, et al. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 2007;146(3): 204-10.
- 43) Heijboer H, Cogo A, Büller HR, Prandoni P, Ten Cate JW. Detection of deep vein thrombosis with impedance plethysmography and real-time compression ultrasonography in hospitalized patients. *Archives of Internal Medicine*, 1992;152(9), 1901-3.
- 44) Heijboer H, Buller HR, Lensing A, Turpie A, Colly LP, Ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *New England Journal of Medicine*, 1993;329(19):1365-9.
- 45) Baker WF Jr. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Medical Clinics of North America*, 1998;82(3):459-76.
- 46) Ciccone WJ, Fox PS, Neumyer M, Rubens D, Parrish WM., Pellegrini VD. Ultrasound surveillance for asymptomatic deep venous thrombosis after total joint replacement. *JBJS*, 1998;80(8):1167-74.
- 47) Warwick D, Samama MM. The contrast between venographic and clinical endpoints in trials of thromboprophylaxis in hip replacement. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 2000;82(4):480-2.
- 48) Prentice CR. Thromboprophylaxis--which treatment for which patient?. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 2000;82(4):483.
- 49) 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. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 1995;77(11):1639-1649.
- 50) Grady-Benson JC, Oishi CS, Hanson PB, Colwell JC, Otis SM, Walker RH. Routine postoperative duplex ultrasonography screening and monitoring for the detection of deep vein thrombosis. A survey of 110 total hip arthroplasties. *Clinical orthopaedics and related research*, 1994;(307):130-41.

- 51) Beuhler KO, D'Lima DD, Colwell Jr. CW, Otis SM, Walker RH. Venous thromboembolic disease after hybrid hip arthroplasty with negative duplex screening. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1999;361:168-77.
- 52) Buehler KO, D'Lima DD, Petersilge WJ, Colwell Jr. CW, Walker RH. Late deep venous thrombosis and delayed weightbearing after total hip arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1999;361:123-30.
- 53) Robinson KS, Anderson DR, Gross M, Petrie D, Leighton R, Stanish W, et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the Post-Arthroplasty Screening Study: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*, 1997;127(6):439-45.
- 54) Atri M, Herba MJ, Reinhold C, Leclerc J, Ye S, Illescas FF, et al. Accuracy of sonography in the evaluation of calf deep vein thrombosis in both postoperative surveillance and symptomatic patients. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 1996;166(6):1361-7.
- 55) Siragusa S, Beltrametti C, Barone M, Piovella F. Clinical course and incidence of post-thrombophlebitic syndrome after profound asymptomatic deep vein thrombosis. Results of a transverse epidemiologic study. *Minerva Cardioangiologica*, 1997;45(3): 57-66.
- 56) Montgomery KD, Geerts WH, Potter HG, Helfet DL. Practical management of venous thromboembolism following pelvic fractures. *Orthopedic Clinics*, 1997;28(3):397-404.
- 57) Spritzer CE, Norconk Jr. JJ, Sostman HD, Coleman RE. Detection of deep venous thrombosis by magnetic resonance imaging. *Chest*, 1993;104(1):54-60.
- 58) Altıntaş F. Kalça ve diz artroplastilerinde tromboembolizm. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2000; 34: 101-9.
- 59) Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C, Waltman AC, Baum S, Desanctis RW. Comparison of warfarin, low-molecular-weight dextran, aspirin, and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. *JBJS*, 1974;56(8): 1552-62.
- 60) Meeto D. (Ed.). Understanding and managing deep vein thrombosis. *Nurse Prescribing*, 2013;11(8):390-5.
- 61) Sharrock NE, Salvati EA. Hypotensive epidural anesthesia for total hip arthroplasty: a review. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 1996;67(1):91-107.
- 62) Zimlich RH, Fulbright MB, Friedman RJ. Current status of anticoagulation therapy after total hip and total knee arthroplasty. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 1996;4(1):54-62.

- 63) Hirsh J, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 1995;108(4): 258S-275S.
- 64) Cafri G, Paxton EW, Chen Y, Cheatham CT, Gould MK, Sluggett J, et al. Comparative effectiveness and safety of drug prophylaxis for prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 2017;32(11):3524-8.
- 65) Pharmacopeia US. Summary of information submitted to MEDMARX in the year 2001. In Rockville, MD: The United States Pharmacopeia Convention Inc., 2002.
- 66) Bala A, Huddleston JI, Goodman SB, Maloney WJ, Amanatullah DF. Venous thromboembolism prophylaxis after TKA: aspirin, warfarin, enoxaparin, or factor Xa inhibitors?. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2017;475(9):2205-13.
- 67) Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 2001;119(1): 64S-94S.
- 68) Quader MA, Stump LS, Sumpio BE. Low molecular weight heparins: current use and indications. *Journal of the American College of Surgeons*, 1998;187(6):641-58.
- 69) Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (Record4): a randomised trial. *The Lancet*, 2009;373(9676):1673-80.
- 70) Colwell Jr. CW, Froimson MI, Anseth SD, Giori NJ, Hamilton WG, Barrack RL, et al. A mobile compression device for thrombosis prevention in hip and knee arthroplasty. *JBJS*, 2014;96(3):177-183.
- 71) Hirsh J. Low molecular weight heparin. *Thrombosis and Haemostasis*, 1993;69(01):204-7.
- 72) Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thrombosis and Haemostasis*, 1998;59(01),1-7.
- 73) Sandset PM, Bendz B, Hansen JB. Physiological function of tissue factor pathway inhibitor and interaction with heparins. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 2000;30(2): 48-56.
- 74) Bendz BR, Hansen JB, Andersen TO, Oslash stergaard P, Sandset PM. Partial depletion of tissue factor pathway inhibitor during subcutaneous administration of unfractionated heparin, but not with two low molecular weight heparins. *British Journal of Haematology*, 1999;107(4):756-62.
- 75) Haines ST, Bussey HI. Thrombosis and the pharmacology of antithrombotic agents. *Annals of Pharmacotherapy*, 1995;29(9):892-905.

- 76) MacFarlane LL, Weart CW. An Introduction to Low-Molecular-Weight Heparins and Their Use in the Treatment of Deep Venous Thrombosis. *American Journal of Therapeutics*, 1995;2(8):569-80.
- 77) Johansen KB, Larnkjaer A. Heparin. In: *Polymeric Materials Encyclopedia*, Boca Raton: CRC Pres. 1996;5:2948–54.
- 78) Warwick D, Bannister GC, Glew D, Mitchelmore A, Thornton M, Peters TJ, et al. Perioperative low-molecular-weight heparin. Is it effective and safe. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 1995;77(5):715-9.
- 79) Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner Jr. GA, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. *Journal of Bone & Joint Surgery, American Volume*, 2001;83(3).
- 80) Dorr LD, Gendelman V, Maheshwari AV, Boutary M, Wan Z, Long WT. Multimodal thromboprophylaxis for total hip and knee arthroplasty based on risk assessment. *J Bone Joint Surg Am*, 2007;89(12):2648–57.
- 81) He Z, Morrissey H, Ball P. Review of current evidence available for guiding optimal Enoxaparin prophylactic dosing strategies in obese patients—Actual Weight-based vs Fixed. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2017; 113:191-4.
- 82) Eriksson UG, Bredberg U, Hoffmann KJ, Thuresson A, Gabrielsson M, Ericsson H, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 2003;31(3):294-305.
- 83) Paolucci F, Claviés MC, Donat F, Necciari J. Fondaparinux Sodium Mechanism of Action. *Clinical Pharmacokinetics*, 2002;41(2), 11-8.
- 84) Kubitzka D, Haas S. Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Expert opinion on investigational drugs*, 2006;15(8):843-55.
- 85) Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *New England Journal of Medicine*, 2001;345(18):1305-10.
- 86) Van Boeckel CA, Petitou M. The unique antithrombin III binding domain of heparin: a lead to new synthetic antithrombotics. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1993;32(12):1671-90.
- 87) Lormeau JC, Hérault JP. The effect of the synthetic pentasaccharide SR 90107/ORG 31540 on thrombin generation ex vivo is uniquely due to ATIII-mediated neutralization of factor Xa. *Thrombosis and Haemostasis*, 1995;74(06):1474-7.

- 88) Bauer KA. Fondaparinux: a new synthetic and selective inhibitor of Factor Xa. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2004;17(1):89-104.
- 89) Herbert JM, Petitou M, Lormeau JC, et al. A novel anti-Faktor Xa antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Review* 1997; 15: 1–26.
- 90) Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, Van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation*, 2002;106(20):2550-4.
- 91) Donat F, Duret JP, Santoni A, Cariou R, Necciari J, Magnani H, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clinical pharmacokinetics*, 2002;41(2):1-9.
- 92) Lieu, C., Shi, J., Donat, F., Van Horn, R., Brian, W., Newton, J., ... & Vos, R. (2002). Fondaparinux sodium is not metabolised in mammalian liver fractions and does not inhibit cytochrome P450-mediated metabolism of concomitant drugs. *Clinical pharmacokinetics*, 41(2), 19-26.
- 93) Einstein-PE Investigators. (2012). Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 366(14), 1287-1297.
- 94) Biemond BJ, Perzborn E, Friederich PW, Levi M, Buetehorn U, Büller HR. Prevention and treatment of experimental thrombosis in rabbits with rivaroxaban (BAY597939)-an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2007;97:471-7.. ,
- 95) Azboy, I., Demirtas, A., Bulut, M., Alabalik, U., Ucar, Y., & Alemdar, C. (2014). Effects of enoxaparin and rivaroxaban on tissue survival in skin degloving injury: an experimental study. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 48(2), 212-6.
- 96) Lassen, M. R., Raskob, G. E., Gallus, A., Pineo, G., Chen, D., & Hornick, P. (2010). Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *The Lancet*, 375(9717), 807-815.
- 97) Eriksson, B. I., Dahl, O. E., Rosencher, N., Kurth, A. A., van Dijk, C. N., Frostick, S. P., ... & Büller, H. R. (2007). Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*, 370(9591), 949-956.)
- 98) Gordois A, Posnett J, Borris L, Bossuyt P, Jönsson B., Levy E, 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(10):2167-74.

- 99) Coussement PK, Bassand JP, Convens C, Vrolix M, Boland J, Grollier G, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The Pentalyse study. *European Heart Journal*, 2001;22(18):1716-24.
- 100) Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol*, 2010;196:407-18.
- 101) Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venousthromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 2010;363(26): 2499-2510.
- 102) Van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *New England Journal of Medicine*, 2007;357(11): 1094-1104.
- 103) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *New England journal of medicine*, 2009;361(24):2342-52.
- 104) Schulman S, Wåhlander K, Lundström T, Clason SB, Eriksson H. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *New England Journal of Medicine*, 2003;349(18):1713-21.
- 105) Van Gogh Investigators. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux. *New England Journal of Medicine*, 2007;357(11):1105-12.
- 106) Haentjens P, Delince PH, The Belgian Nadroparin Post-Hospital Discharge in Orthopaedics (NPHDO) Study Group (all of the following investigators and institutions also participated in the trial). Prevention of Venous Thromboembolism after Hospital Discharge Continued Pharmacological Prophylaxis versus No Prophylaxis in Patients Undergoing Total Hip Replacement. *Hip International*, 2001;11(1):25-36.
- 107) Yoo MC, Kang CS, Kim YH, Kim SK. A prospective randomized study on the use of nadroparin calcium in the prophylaxis of thromboembolism in Korean patients undergoing elective total hip replacement. *International Orthopaedics*, 1998; 21(6):399-402.
- 108) Suen K, Westh RN, Churilov L, Hardidge AJ. Low-molecular-weight heparin and the relative risk of surgical site bleeding complications: results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of venous thromboprophylaxis in patients after total joint arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 2017; 32(9):2911-9.
- 109) 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.
- 110) 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.

- 111) Jeske W, Fareed J. Invitro studies on the biochemistry and pharmacology of LMWH. *Semin Thromb Hemastosis* 1999; 25:27–33.
- 112) Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG. (2002). Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *The Lancet*, 359(9319), 1715-20.
- 113) Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *New England Journal of Medicine*, 2008;358(26):2776-86.
- 114) Russell RD, Huo MH. Apixaban and rivaroxaban decrease deep venous thrombosis but not other complications after total hip and total knee arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*, 2013;28(9):1477-81.
- 115) McCardel BR, Lachiewicz PF, Jones K. Aspirin prophylaxis and surveillance of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*, 1990;5(2):181-5.
- 116) Davidson BL, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, et al. The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs the North American enoxaparin 1 regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee replacement 2 surgery: the Re-Mobilize trial 3. *J Arthroplasty*, 2009;24: 1-9.
- 117) Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review. *Vasc Health Risk Manag*, 2014;10:627–39.
- 118) Manista GC, Batko BD, Sexton AC, Edmiston TA, Courtney PM, Hannon CP, et al. Anticoagulation in Revision Total Joint Arthroplasty: A Retrospective Review of 1917 Cases. *Orthopedics*, 2019.
- 119) Sun G, Wu J, Wang Q, Liang Q, Jia J, Cheng K, et al. Factor Xa Inhibitors and Direct Thrombin Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis After Total Hip or Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Arthroplasty*, 2019;34(4):789-800.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul



T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
17/09/2019	6	2019/6-23

Adiyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi Doç.Dr. İsmail AĞIR'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Total kalça ve diz artroplasti operasyonlarında postoperatif derin ven trombozu ve pulmoner embolinin profilaksisinde enoksaparin sodyum ve rivoraxabanın karşılaştırılması" adlı proje için hazırlanmış olan ve 06/09/2019 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş,, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

(Katılmadı)

Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

(Katılmadı)

Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin KAFADAR
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üyesi Serdar OLT
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet BÜLBÜL
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Mehmet TEKİN
Üye

(Katılmadı)

Dr.Öğr.Üyesi Ali PARLAR
Üye

(Katılmadı)

Dr.Öğr.Üyesi Muhittin ÖNDERCI
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Mahmut KOPARAL
Üye


Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

AS GIBİD.