



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**VENÖZ TROMBO-EMBOİZM TEDAVİSİNDE HANGİ
YENİ ORAL ANTİKOAGÜLAN?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasin YILMAZ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi O. Okan ÖZOCAK

Dr. Öğr. Üyesi Halis YILMAZ

Nisan 2024

KAYSERİ



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**VENÖZ TROMBO-EMBOİZM TEDAVİSİNDE HANGİ
YENİ ORAL ANTİKOAGÜLAN?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasin YILMAZ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi O. Okan ÖZOCAK

Dr. Öğr. Üyesi Halis YILMAZ

Nisan 2024

KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde çok büyük katkısı olan, tez sürecim boyunca yol göstericiliğini esirgemeyen saygıdeğer tez hocam Dr. Öğr. Üyesi O. Okan Özocak'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen, tecrübelerini ve bilgilerini benimle paylaşan değerli hocalarım; Prof. Dr. Yiğit Akçalı, Prof. Dr. Kutay Taşdemir, Prof. Dr. Naci Emiroğulları, Doç. Dr. Aydın TUNÇAY, Doç. Dr. Rifat Özmen, Dr. Öğr. Üyesi Halis YILMAZ'a

Asistanlık sürecim boyunca huzur ve uyum içinde desteklerini, hoşgörülerini, dostluklarını esirgemeyen Erciyes Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi ailesine, asistanlık sürecimin son dönemecinde yakından tanıma imkanı bulduğum ve hem sağlığım için hem de tezim için destek ile özverilerini esirgemeyen Erciyes Üniversitesi Göğüs Cerrahisi ailesine,

Öncelikle tez çalışmama çok büyük katkıları olan, asistanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim çok değerli Emine ATALAY'a, tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, bu zorlu süreçte yol gösteren sevgili kıdemlim Dr. Rukiye Derin ATABAY'a,

Kayseri'ye ilk geldiğim günden itibaren kol kanat geren, gerek sosyal hayatta gerek akademik hayatta desteğini esirgemeyen İsmet SÖYLEMEZ'e

Bugünlere gelmemde en büyük katkıya ve desteğe sahip olan, her zaman yanımda olan, hayatım boyunca gece gündüz demeden desteğini esirgemeyen, hiç yorulmadan ve hiç şikayet etmeden her türlü zorlukta bana kol kanat geren sevgili babam Mustafa Yılmaz ve canım annem Gülsüm Yılmaz'a,

Bana benden çok inanan, sabreden, güvenen ve destekleyen, en büyük dayanağım, yoldaşım, dert ortağım, zor günümü kolay eden, dertlerimin varlığını hissettirmeyen, karşıma çıkan tüm engelleri kolayca aşmamı sağlayan canım eşim, hayat arkadaşım Merve KAYA YILMAZ'a

Tüm kalbimle teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF	: Atriyal Fibrilasyon
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptid
APC	: Aktif protein C
APS	: Antifosfolipid sendromu
aPTT	: aktive kısmi tromboplastin zamanı
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
AT	: Anti trombin
BTPA	: Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi
CT	: Bilgisayarlı tomografi
DF	: Doku faktörü
DM	: Diyabetes Mellitus
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
FDA	: Food and drug administration
FOH	: Fraksiyone olmamış heparin
HİT	: Heparin indüklemeli trombositopeni
HL	: Hiperlipidemi
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
IQR	: Çeyrekler Arası Aralık
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KTEPH	: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
KVC	: Kardiyovasküler Cerrahi
LA	: Sol Atriyum

LAC	: Lupus antikoagülanı
LV	: Sol Ventrikül
ME	: Miyokard Enfarktüsü
MR	: Manyetik Rezonans
NSAİİ	: Steroid Yapıda Olmayan Antiinflamatuvar İlaçlar
NT-proBNP	: N Terminal B tipi pro Natriüretik Peptid
OAD	: Oral Antidiyabetik
OAK	: Oral Antikoagülan
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PCC	: Protrombin kompleks konsantresi
PE	: Pulmoner Embolizm
PT	: Protrombin time
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
RBC	: Red Blood Cell
RV	: Sağ Ventrikül
SVO	: Serebrovasküler Olay
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
TTR	: Terapötik Zaman Aralığı
VKA	: Vitamin K Antagonisti
VTE	: Venöz Tromboembolizm
WAR	: Warfarin
WBC	: White Blood Cell
YOAK	: Yeni Oral Antikoagülan
β2GPI	: beta-2 glikoprotein I

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR LİSTESİ	ii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Venöz Tromboembolizm Tanımı	4
2.2. Venöz Tromboembolide Epidemiyoloji.....	5
2.3. Hemostaz	6
2.3.1. Primer Hemostaz	6
2.3.2. Sekonder Hemostaz.....	6
2.3.3. Koagülasyon Kaskadı.....	7
2.3.3.1. Extrinsik yolak	8
2.3.3.2. İntrinsik yolak	8
2.3.3.3. Ortak yolak.....	8
2.3.3.4. Pıhtılaşma faktörleri (Pıhtılaşma Proteinleri).....	8
2.4. Venöz Tromboembolizmde Rol Oynayan Risk Faktörleri.....	10
2.4.1. VTE ve Hamilelik.....	10
2.4.2. Tekrarlayan Tromboz.....	11
2.4.3. Yaşlanmanın tromboz riskine etkisi.....	11
2.4.4. Trombofili.....	11
2.4.5. Antifosfolipid Sendromu	12
2.4.6. Obezite.....	13
2.4.7. Lupus Antikoagülanları	13
2.4.8. Geçirilmiş Cerrahi ve İmmobilite.....	13
2.4.9. Oral Kontraseptif ve Hormon Kullanımı.....	13
2.4.10. VTE ve SARS-CoV2.....	14

2.5. Derin Ven Trombozu.....	14
2.5.1. Derin Ven Trombozu Tanımı	14
2.5.1.1. Post trombotik sendrom	14
2.5.1.2. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)	14
2.5.2. Derin Ven Trombozu Epidemiyolojisi.....	15
2.5.3. Derin Ven Trombozu Patofizyolojisi	15
2.5.4. Derin Ven Trombozu Etiyolojisi.....	16
2.5.5. Derin Ven Trombozu Tanısı.....	16
2.5.5.1. Laboratuvar bulguları.....	17
2.5.5.2. Venöz doppler ultrasonografi	17
2.5.5.3. DVT tanısına klinik yaklaşım	17
2.5.6. Derin Ven Trombozunda Tedavi.....	18
2.5.6.1. Tedavide Antikoagülanların Yeri.....	18
2.5.6.2. DVT’de kompresyon tedavisinin yeri	20
2.6. Pulmoner Emboli	21
2.6.1 Pulmoner Emboli Epidemiyolojisi	21
2.6.2. Pulmoner Embolizm Patofizyolojisi	21
2.6.3. Pulmoner Emboli Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	22
2.6.4. Pulmoner Embolizm Tanısı	23
2.6.4.1. PE'de kullanılan laboratuvar testleri:	24
2.6.4.1.1. D-dimer	24
2.6.4.1.2. Miyokardiyal markerlar	24
2.6.4.2. PE Tanısında Kullanılan Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri.....	25
2.6.4.2.1. Ekokardiografi	25
2.6.4.2.2. Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi	25
2.6.4.2.3. Pulmoner anjiyografi.....	25
2.6.4.2.4. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi	25
2.6.4.3. Pulmoner embolizm klasifikasyonu	25
2.6.4.3.1. Akut masif PE	25
2.6.4.3.2. Akut submasif PE.....	26
2.6.4.3.3. Akut küçük PE	26
2.6.4.3.4. Akciğer enfarktüsü	26

2.6.4.3.5. Subakut masif PE	26
2.6.4.3.6. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon.....	26
2.6.5. Pulmoner Embolide Tedavi Algoritması	27
2.6.5.1. Antikogölan tedavi	27
2.6.5.2. Trombolitik tedavi.....	28
2.6.5.3. Pulmoner embolektomi	28
2.6.5.4. Vena cava inferior filtresi	28
2.6.5.5. PE’ de oksijenizasyon.....	29
2.7. VTE’de Tedavi.....	30
2.7.1. VTE Tedavisinde Kullanılan Antikoagölanlar	30
2.7.1.1. Warfarin.....	31
2.7.1.2. Fraksiyone Olmamış Heparin (FOH).....	31
2.7.1.3. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin	32
2.7.1.4. Yeni Oral Antikoagölanlar (YOAK)	32
2.7.1.4.1. Apiksaban.....	34
2.7.1.4.2. Dabigatran.....	35
2.7.1.4.3. Edoksaban	35
2.7.1.4.4. Rivoraksaban.....	35
2.7.1.4.5. YOAK’ların bazı ilaçlarla etkileşimleri ve antidot yönetimi	36
2.7.1.4.5.1. Protrombin kompleks konsantresi (PCC)	36
2.7.1.4.5.2. Idarucizumab	36
2.7.1.4.5.3. Andeksanet alfa.....	37
2.7.1.4.5.4. Ciraparantag (aripazine)	37
2.7.2. VTE Tedavisinde Kullanılan Trombolitikler.....	37
2.7.2.1. Streptokinaz.....	37
2.7.2.2. Alteplaz	38
2.7.2.3. Tenekteplaz (TNK-tPA).....	38
2.7.2.4. Reteplaz.....	38
2.7.2.5. Ürokinaz.....	38
2.7.2.6. Prourokinaz	38
2.7.2.7. Anistreplaz.....	38
2.7.2.8. Trombolitik mutlak ve görece kontrendikasyonları	39

2.7.3. Cerrahi Pulmoner Embolektomi	39
2.7.4. Vena Cava Filtreleri	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Çalışmanın Türü	40
3.2. Hasta Seçimi	40
3.3. Dahil Edilme Kriterleri	41
3.4. Dışlanma Kriterleri	41
3.5. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Tanımlayıcı İstatistik Bilgileri	44
4.2. Detaylı İstatistiksel Analiz Sonuçları	48
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	64
7. KISITLILIKLAR	66
8. KAYNAKLAR.....	67
EKLER	81
ONAY	83

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Pıhtılaşma proteinlerinin, pıhtılaşma faktörlerinin isimlendirilmesi	9
Tablo 2.	VTE’de Risk Faktörleri.....	10
Tablo 3.	VTE’de görülen genetik bozukluklar.....	12
Tablo 4.	DVT’nin Risk Faktörleri.....	16
Tablo 5.	Derin Ven Trombozu İçin Ön Test Olasılıklarının Değerlendirilmesi	17
Tablo 6.	PE’de risk faktörleri.....	22
Tablo 7.	Pulmoner Emboli İçin İki Seviyeli Wells Skorlaması	23
Tablo 8.	VTE Tedavisinde Kullanılan Antikoagülanlar	31
Tablo 9.	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinlerin VTE’de Terapötik Doz Aralıkları.....	32
Tablo 10.	Oral Antikoagülanların Özellikleri	33
Tablo 11.	YOAK’ların Önemli İlaç Etkileşimleri.....	36
Tablo 12.	Pulmoner Embolide Trombolitik Ajanların Dozajları.....	37
Tablo 13.	Trombolitiklerin Mutlak ve Görece Kontrendikasyonları	39
Tablo 14.	Hastaların Yaş Özellikleri	44
Tablo 15.	Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	45
Tablo 16.	Hastaların HT, DM ve KBY Dağılımı	45
Tablo 17.	Hastaların Majör Kanama, Minör Kanama, Rekürrens ve ölüm Durumlarının Analizi	46
Tablo 18.	Majör Kanama, Minör Kanama, Rekürrens ve Ölüm Durumlarının Tedavi Dağılımları	47
Tablo 19.	Hastaların Pulmoner Tromboemboli (PTE) ve Derin Ven Trombozu (DVT) Dağılımları	47
Tablo 20.	Etiyolojik Sebeplerin Tedavi Gruplarına Dağılımı	48
Tablo 21.	Cinsiyet Dağılımının İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	49
Tablo 22.	Yaş Dağılımının İstatistiksel Analiz Sonuçları	49
Tablo 23.	Etyolojik Sebeplerin, Komplikasyonların ve Tedavi Modalitelerinin İstatistiksel Karşılaştırmalı Analizi	51
Tablo 24.	Standart Tedavi Ki-Kare Karşılaştırması	51
Tablo 25.	Azaltılmış Doz Tedavi Ki-Kare Karşılaştırması	52
Tablo 26.	Gözlemlenen Komplikasyon, Eşlik Eden Hastalık ve Etiyolojik Sebeplerin İstatistiksel Analizi.....	52
Tablo 27.	Ana İlaç Gruplarının Yüzdesel ve Ki-Kare Analiz Sonuçları.....	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Koagülasyon Kaskadı	7
Şekil 2.	DVT Tanı Algoritması.....	18
Şekil 3.	Pulmoner Emboli Tanı Algoritması	24
Şekil 4.	Akut PE’de Tedavi Akış Şeması	29
Şekil 5.	Antikoagülan Etki Mekanizması.....	30
Şekil 6.	YOAK’ların Etki Mekanizması	33
Şekil 7.	Tedavi Sürecinde Kullanılan Tedavi Şekilleri ve Hasta Sayısı.....	43



VENÖZ TROMBO-EMBOLİZM TEDAVİSİNDE HANGİ YENİ ORAL ANTİKOAGÜLAN?

ÖZET

Venöz tromboembolinin tedavisinin temeli antikoagülasyondur. Venöz tromboemboli tedavisinde son yıllarda kullanıma giren yeni nesil oral antikoagülanlar ile yapılan halihazırdaki çalışmalar warfarin ile etkinlik ve güvenirlilik yönünden kıyaslamalarını içermektedir. Bizim çalışmamızın amacı yeni nesil oral antikoagülanların gerçek yaşam verileri eşliğinde birbirleri ile etkinlik ve güvenirlilik yönünden üstünlüklerini araştırmaktır.

Haziran 2018- Haziran 2023 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerine venöz trombo emboli (167 derin ven trombozu, 330 pulmoner emboli, 65 derin ven trombozu + pulmoner emboli) tanıları ile başvuran ve yeni nesil oral antikoagülan ajanlar ile tedavi edilen (403 rivaroksaban, 138 apiksaban, 21 edoksaban) 562 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, etiyolojik sebebin varlığı yönünden (Provoke/Unprovoke) ve uygulanan tedavi dozları ve sürelerine göre alt gruplara ayrıldı. Hastalar tedavi sürecinde meydana gelen rekürrens, minör ve major kanama olayları ve venöz tromboemboli ile ilişkili olan ve olmayan ölüm yönünden değerlendirildi.

Çalışmamızdaki hastaların 253'ü erkek (%45), 309'u kadındı (%55). Hastaların 339'unda etiyolojik sebep saptanırken 223'ünde etiyolojik sebep bulunamadı. Dabigatran gastrointestinal yan etkileri nedeniyle çalışma sürecinde hastanemizdeki klinisyenler tarafından tercih edilmediği için çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda rivaroksaban grubunda 3 hastada, apiksaban grubunda 1 hastada rekürrens görülürken edoksaban grubunda rekürrens görülmedi($p=0,925$). Rivaroksaban grubunda 16, apiksaban grubunda 1 minor kanama tespit edilirken edoksaban grubunda minör kanama tespit edilmedi($p=0,112$). Rivaroksaban grubunda 11, apiksaban grubunda 2 majör kanama tespit edilirken edoksaban grubunda majör kanama tespit edilmedi($p=0,532$). Rivaroksaban grubunda ve apiksaban grubunda 1'er hastada ölüm saptandı($p=0,692$).

Sonuç olarak bizim çalışmamızda rivaroksaban, edoksaban ve apiksaban gerçek yaşam verileri eşliğinde değerlendirilmiş olup; birbirleri ile etkinlik ve güvenirlik yönünden farklılık saptanmamıştır.



WHICH NEW ORAL ANTICOAGULANT IN THE TREATMENT OF VENOUS THROMBO-EMBOLISM?

ABSTRACT

Anticoagulation is the basis of treatment for venous thromboembolism. Existing studies with novel oral anticoagulants, which have been used in the treatment of venous thromboembolism in recent years, include comparisons with warfarin in terms of efficacy and safety. The aim of our study is to investigate the differences between novel oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban) in terms of efficacy and safety with real-world data.

Between June 2018 and June 2023, 562 patients were admitted to Erciyes University Faculty of Medicine Hospitals with venous thromboembolism (167 deep vein thrombosis, 330 pulmonary embolism, 65 deep vein thrombosis + pulmonary embolism) and treated with novel oral anticoagulant agents (403 rivaroxaban, 138 apixaban, 21 edoxaban) were retrospectively analyzed. Patients were divided into subgroups according to demographic data, comorbidities, presence of etiologic cause (provoked/unprovoked) with administered doses, and duration of treatment. In our study, we investigated recurrence, minor and major bleeding, and venous thromboembolism-related or unrelated deaths during the novel oral anticoagulant treatment in patients with venous thromboembolism.

In our study, 253 patients were male (45%), and 309 were female (55%). The etiologic cause was found in 339 patients, but not 223. Dabigatran was excluded from the study because it was not preferred by the clinicians in our hospital due to its gastrointestinal side effects.

In our study, recurrence occurred in 3 patients in the rivaroxaban group and 1 patient in the apixaban group, but no recurrence in the edoxaban group ($p=0.925$). Minor bleeding was determined in 16 patients in the rivaroxaban group and 1 patient in the apixaban group, but no minor bleeding in the edoxaban group ($p=0.112$). There were 11 major bleedings in the rivaroxaban group and 2 major bleedings in the apixaban group,

but no major bleeding in the edoxaban group ($p=0.532$). One patient each died in the rivaroxaban and apixaban groups ($p=0.692$).

In conclusion, novel oral anticoagulants (rivaroxaban, edoxaban, apixaban) were evaluated with real-world data in our study, and no differences were found in terms of efficacy and safety.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz tromboemboli (VTE); kendisine derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve DVT+ PE şeklinde klinik oluşturan, morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen, yetişkinler arasında görülme sıklığı 1000/1 şeklinde genellenen venöz sistemde görülen pıhtıdır (1). Venöz tromboembolik bozuklukları, lokalize olduğu bölgede trombüs oluşumu ve embolik belirtilerin değişken varlığı ile karakterize edilen bir dizi klinik bulgu oluşturur. Klinik tablo büyük ölçüde trombüs oluşumunun lokalizasyonuna, kapsamına ve altta yatan nedenlere bağlıdır (2). Venöz tromboembolizm, miyokard enfarktüsünden sonra 2. sırada ölüme sebebiyet veren kardiyovasküler hastalık, dünya çapında bakıldığında 3. önemli ölüm sebebidir (3,4). VTE’de ameliyat ilintili tromboz dışlandığında, yapılan çalışmalarda nadiren yaralanmalarla da ilişkilendirilebilmiştir (5). Bu sebeple venöz trombozun nerede başladığı sorusu incelendiğinde VTE’nin venöz valflerde başladığına inanılmaktadır, çünkü bu valf bölgeleri staz ve hipoksinin meydana gelebileceği alanlardır. Ayrıca otopsi ve flebografi sonuçları ile elde edilen kanıtlar da valf bölgeleri venöz trombozun sık görüldüğü yer olduğunu göstermiştir (6,7).

Hastalığın etiyolojisinde, ilk defa 1856’da Virchow, sonradan Virchow üçlüsü olarak adlandırılan staz, damar duvarında meydana gelen değişiklikler ve hemostazdaki değişikliklerin VTE’ye sebebiyet verdiğini öngörmüştür. Günümüzde yapılan çalışmalar, bu değişikliklerin her birinin tromboza katkıda bulunmasına neden olan süreçlerin mekanizmasını ortaya koymuştur (8,9).

Venöz tromboemboli tedavisinin temeli antikoagölasyondur. Amaç trombozun ilerlemesini, yeni tromboz oluşumunu ve pulmoner emboliyi (PE) önlemektir. Klasik tedavi, en az beş gün düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve vitamin K antagonisti (VKA) ile tedavi edildikten sonra, hedeflenen uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) düzeyi elde edildiğinde VKA ile devam etmektir. (10, 11). Hedef INR düzeyi 2-3 olmalıdır. (12, 13)

Varfarin (VKA), aslında bir zehir olarak geliştirilmiş olmasına rağmen son derece etkili ve ucuz bir ilaçtır. Ancak tedavi süresince dar bir aralıkta kalması gereken INR düzeyini korumak zordur ve ilacın yiyeceklerle etkileşimi fazladır (10). Uluslararası normalleştirilmiş oran düzeyini etkili bir şekilde koruma (TTR - time in therapeutic range) zorluğu vardır. Sık yapılan INR testleri sağlık sistemi için önemli bir sorun oluşturabilir.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin cilt altı enjeksiyonla verilmesi zorunluluğu ve oral VKA'ların ilaç ve besin etkileşimleri standart tedavinin ideal olmaktan uzak olmasına ve daha etkili ilaçların geliştirilmesine yol açmıştır. Bu bağlamda geliştirilen ve yeni oral antikoagölânlar (YOAK) olarak isimlendirilen dabigatran, rivaroksaban, edoksaban ve apiksaban geliştirildi.

Yeni oral antikoagölânların çağı, 2010'ların sonlarında, non-valvüler atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme önleme amacıyla Amerika Birleşik Devletleri pazarına giriş yapan dabigatran, doğrudan trombin inhibitörü, ile başladı (14). O zamandan beri rivaroksaban, apiksaban ve 2015'in ocak ayında edoksaban olmak üzere üç ek yeni oral antikoagölân ajan FDA (Food and Drug Administration) onayı aldı. Bu ajanlar, dabigatran'ın aksine, serbest ve trombüse bağlı aktive faktör Xa'yı (FXa) doğrudan inhibe ederler (15). YOAK'ların çekiciliği, öngörülebilir farmakokinetik etkileri ve geleneksel Varfarin/düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavileri ile karşılaştırıldığında noninferior sonuçlarının olmasının yanısıra bildirilen intrakraniyal kanama insidansının daha az olmasıdır (16).

Kısa yarılanma ömrü nedeniyle etkisinin hızlı başlaması, ilaç kesildikten sonra hızla elimine olması, ilaç-besin etkileşimlerinin az olması, doz ayarlaması için laboratuvar incelemesi gerektirmemesi, enjeksiyon veya intravenöz uygulama

gerekliliklerinin olmaması, rivaroksaban ve apiksaban ile tek ilaç tedavisinin mümkün olması (DMAH ile erken tedavi gerekmemesi) YOAK'ların klasik tedavi ajanlarına önemli üstünlükleridir (11,12,13).

Venöz tromboemboli tedavisinde YOAK kullanımına dair birçok geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar genellikle bir YOAK ilacının standart tedavi ile karşılaştırılmasını içerir. Rivaroksaban için yapılan çalışma EINSTEIN, apiksaban için yapılan çalışma AMPLIFY, edoksaban için yapılan çalışma ise HOKUSAI olarak bilinmektedir. Yapılan çoğu meta-analiz veya alt grup çalışmasının da temelini bu çalışmalar oluşturmıştır. Bu yapılan çalışmalar arasında YOAK ilaçlarının kıyaslamaları da vardır. Ancak, bu çalışmaların meta-analizlerinde YOAK ilaçlarının dolaylı olarak birbirleriyle karşılaştırılması yapılmıştır. Normal klinik kullanımda gerçek hayat verilerini sunan ve apiksaban, rivaroksaban, edoksaban etken maddelerinin doğrudan birbiriyle karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, klinik kullanımda bu üç ilacın etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırmak amacıyla bu çalışma organize edilmiştir.

Bu çalışmanın amacı; günümüzde VTE tedavisinde kullanılan yeni oral antikoagülan ajanlarının tedavi etkinliği ve yan etki profilleri yönünden birebirlerine olan üstünlüklerini, gerçek yaşam verileri eşliğinde ortaya koymaktır.

Dabigatran, yeni oral antikoagülanlar içerisinde gastrointestinal kanamaya daha çok meyil oluşturduğu ve klinik pratiğimizde merkezimizce tercih edilmediği için çalışma dışı bırakılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Venöz Tromboembolizm Tanımı

Venöz tromboemboli (VTE); kendisine derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve DVT+ PE şeklinde klinik oluşturan, morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen, yetişkinler arasında görülme sıklığı 1000/1 şeklinde genellenen venöz sistemde görülen pıhtıdır (1). Venöz tromboembolik bozuklukları, lokalize olduğu bölgede trombüs oluşumu ve emboli belirtilerin değişken varlığı ile karakterize edilen bir dizi klinik bulgu oluşturur. Klinik tablo büyük ölçüde trombüs oluşumunun lokalizasyonuna, kapsamına ve altta yatan nedene bağlıdır (2). Venöz trombüsler daha çok alt ekstremité venlerinin kapak ceplerinde ve genişlemiş sinüslerinde bulunur; içeriğinde trombositler, eritrositler, lökositler ve fibrin ile zenginleştirilmiş laminerlerden zengin bir yapıya sahiptirler (17). Trombüs büyüme evresinde iken damar endoteline yapışık değildir ve bu durum sonucu PE oluşabilmektedir (18).

VTE'nin en sık tanımlanan risk faktörleri Virchow Üçlüsü'nün en az bir unsurunda rol oynamaktadır. Zarar görmemiş, sağlam bir venöz endotelyum antikoagülan etkiyi ortaya çıkaran thrombomodulin, endotelial protein C reseptörü, doku faktörü (TF) yolu inhibitörü ve heparin benzeri proteoglikanları eksprese eder. VTE gelişiminde ise ilk olay lokal sistemik inflamasyon ve kan hipoksemisine bağlı olarak venöz endotelyum hasarı sonucu başlar. Endotel bozulmasından sonra kollajen ve intravasküler doku faktörü kan akışına maruz kalır ve trombüs oluşumu başlar. (19). VTE'nin patogeneğinde hemostatik

mekanizmalar önemli rol oynar. Bu mekanizmalar ve süreç; aktivatörler, zymogenler, kofaktörler, trombositler ve inhibitörler içeren pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemleri içerir (20,9)

1960 ve 70'li yıllara gelindiğinde, antitrombin, protein C, protein S'nin kalıtsal eksiklikleri ve venöz tromboz arasındaki bağlantı tanımlandı. Venöz tıkanmayı önlemede inhibitör mekanizmasının rolü belirlendi (21). Trombofili olarak bilinen durumda, VTE tekrarlayıcıdır ve ciddi sakatlık veya ölümle sonuçlanabilir (22)

Derin ven trombozu, alt ekstremitelerde baldır damarlarında başlar ve trombüslerin yaklaşık %10-20'si proksimale doğru uzanır, ayrıca bu trombozların %1-5'i daha ölümcül bir patoloji olan pulmoner emboliye sebep olur (23). VTE, sıklıkla hastanede yatan hastalar arasında görülür. Ultrasonik doppler ve venografik incelemeler venöz tromboz profilaksi olmadan gerçekleştirilen tüm majör alt ekstremitelerde ortopedik operasyonlarının yarısında alt ekstremitelerde derin ven trombozunun meydana geldiğini göstermiştir. Bu vakaların bir kısmı subklinik DVT olarak çıkabildiği gibi bir kısmı akut pulmoner emboli veya semptomatik DVT olarak ortaya çıkabilir. (24,25). Bununla birlikte, son yıllarda VTE'yi yönetmek amacıyla geliştirilen tedavilerde çeşitli ilerlemeler, profilaksi uygulamaları, VTE ile ilişkili insidans ve ölümlerde cinsiyete özgü önemli farklılıklar olmaksızın 100.000 kişi başına 12,8'den 6,5'e doğrusal bir düşüş sağlamıştır (26).

2.2. Venöz Tromboembolide Epidemiyoloji

VTE; tromboza yönelik edinilmiş veya kalıtsal yatkınlıklar ile çeşitli risk faktörleri (obezite, cerrahi veya akut hastalık nedeniyle hastaneye yatış, aktif kanser, travma veya kırık, hareketsizlik, yüzeysel ven trombozu ve kadınlarda gebelik ve lohusalık, oral kontrasepsiyon ve hormon tedavisi) arasındaki etkileşimi içeren karmaşık bir hastalıktır. VTE'li hastaların %30'unda sıklıkla tekrar eden trombüs oluşumları izlenir. Tekrarlayan VTE, PE+DVT ve tek başına DVT'nin insidans oranlarının sırasıyla 100.000 kişi yılı başına 19-39, 4-13 ve 15- 29 arasında değiştiğini bildirilmiştir (27)

Avrupa ırkına mensup bireylerde VTE'nin görülme sıklığı yıllık 100000 kişide 104-183 arasındadır (27). PE+DVT ve yalnızca bacak DVT'si için bildirilen insidans oranları sırasıyla 100.000 kişi yılı başına 29-78 ve 45-117 arasında değişmektedir (28). Genel

VTE atak oranları 100.000 kişi yılı başına 142-300 arasında değişmektedir (29). VTE görölme sıklığı yaş, gebelik, cinsiyet, hastanede yatış ve diğer risk faktörleri durumuna göre farklılıklar gösterir.

2.3. Hemostaz

Antikoagölânların rolünü anlamak için hemostaz sistemi önemlidir. Bu dengeyi yöneten sistem; pıhtılaşma, fibrinoliz ve trombositlerden oluşan hemostatik sistem olarak tanımlanır. Hemostaz, prokoagölân ve antikoagölân kuvvetler arasında ince ayarlanmış bir denge ile sağlanır. Bu sistemlerden herhangi birinde meydana gelen dengesizlik arteriyel, venöz veya mikrovasküler tromboz dahil klinik olarak anlamlı hastalıklara neden olabilir. Hemostatik dengenin prokoagölân tarafa doğru kayması tromboza neden olabilir.

2.3.1. Primer Hemostaz

Primer hemostazda anahtar rol trombositlere aittir. Primer hemostazın fazları vazokonstriksiyon, trombosit adhezyonu, aktivasyon ve agregasyondur (30). Kan damarlarında meydana gelen yaralanmalarda endotelin hasar görmesi durumunda trombositler endotel altı kollajene yapışmaya başlar. Trombositler yaralanma alanına yapıřtıķça aktif hale geçerler ve bu yapışma trombosit agregasyonunu kolaylaştırmak için gerekli ajanların salınmasını sağlar. Bu ajanlar daha fazla trombositı yaralı bölgeye çeker ve trombositlere yapışarak sürekli bir trombosit çekimi ile aktivasyon döngüsünü destekler. Sonuçta bir trombosit tıķacı oluşur (31).

Trombosit tıķacının oluşması sekonder hemostazı başlatır. Bu süreçte kan plazmasındaki pıhtılaşma faktörleri aktive edilir ve bu aktivasyonlar sırasında trombin enzimi aktive olur. Aktif edilmiş trombositlerin plazma pıhtılaşmasını teşvik eder, fibrin oluşturma aktivitesinin kan pıhtılaşma faktörü XII ile pıhtılaşma faktörlerinin daha fazla aktivasyonunu indükler ve ,belki de en önemlisi, fibrin oluşumu meydana gelir (32).

2.3.2. Sekonder Hemostaz

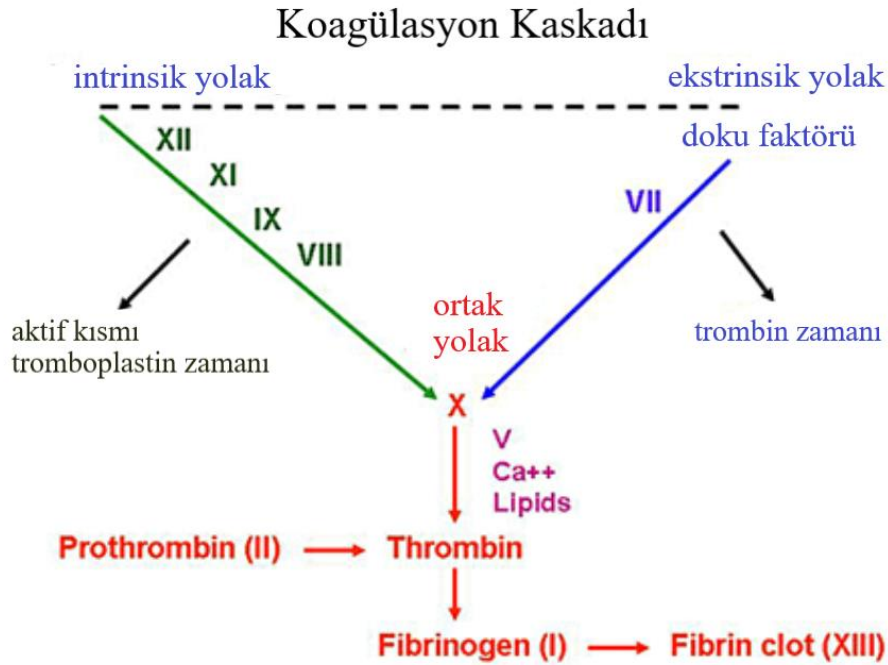
Bu sistem çok kompleks olup birçok protein rol almaktadır. Bunlar; zymogenler (inaktif öncüler, serin proteazlar; FII, FVII, FIX; FX, FXI, FXII), kofaktörler (TF, FVIII,

FV), transglutaminaze zymogen (FXIII) ve fibrinojendir. Serin proteaz zimogeninin aktivasyonu aktif trombosit, monosit ve endotel hücrelerinin negatif yüklü fosfolipid membran yüzeylerinde gerçekleşir.

Trombin, özellikle fibrinojenin fibrin monomerine dönüşümü olmak üzere pıhtılaşmayı teşvik eden reaksiyonları katalize eden, ancak aynı zamanda antikoagülan protein C'nin aktivasyonu da dahil olmak üzere pıhtılaşmayı sınırlayan reaksiyonları da katalize eden çok işlevli bir enzimdir. K vitaminine bağlı bir zymogen olan protein C, trombomoduline bağlı trombin tarafından endotelial yüzeylerde aktive edilir.

Primer hemostaz fibrin oluşumu gerekli olmadığı için geçici olarak etkilidir. Sekonder hemostaz stabil bir fibrin yumağı oluşturarak trombosit tıkaçını güçlendirir ve kanamamın yeniden başlayabilmesinin önüne geçer. Son olarak, fibrinolitik sistem içindeki mekanizmalar fibrin pıhtısının çözülmesine ve normal kan akışının yeniden sağlanmasına yol açar (33).

2.3.3. Koagülasyon Kaskadı



Şekil 1. Koagülasyon Kaskadı

2.3.3.1. Extrinsik yolak

Extrinsik yol, transmembran reseptör doku faktörü (DF) ve plazma faktörü VII/VIIa'dan (FVII/FVIIa) oluşur (34). Extrinsik yolak, plazma aracılı hemostazın başlangıcıdır ve DF tarafından aktive edilir (35). Herhangi bir sebeple yara almamış normal vasküler endotel DF ile plazma prokoagülanları arasındaki teması en aza indirir. Vasküler yaralanma ya da endotel hasar durumunda vasküler doku, faktör X'in Xa'ya dönüşümünü teşvik etmek için faktör VIIa ve kalsiyum ile bağlanan DF'yi açığa çıkarır (36).

2.3.3.2. İntrinsik yolak

İntrinsik yol, plazma FXI, FIX ve FVIII'den oluşur (34). Faktör XII tarafından başlatılan trombin aktivasyonu için paralel bir yoldur. Bu yol faktör XII, HMW kininogen, prekallekerin ve faktör XI ile başlar, faktör XI'in aktivasyonu ile sonuçlanır. Aktive olan faktör XI daha sonra faktör IX'u aktive eder ve bu da kofaktörü (faktör VIII) ile birlikte hareket ederek faktör X'i aktive etmek üzere bir fosfolipid yüzey üzerinde tenase kompleksi oluşturur (37).

2.3.2.3. Ortak yolak

Ortak yolakta aktive edilmiş faktör X, kofaktörü (faktör V), doku fosfolipidleri, trombosit fosfolipidleri ve kalsiyum ile birlikte protrombini trombine dönüştüren protrombinaz kompleksini oluşturur. Oluşan trombin dolaşımda yer alan fibrinojeni çözünmez fibrine ayırır ve faktör XIII'ü aktive eder. Bu, pıhtıyı stabilize eden ve kesin bir ikincil hemostatik tıkaç oluşturan bir fibrin ağı oluşturur (38).

2.3.2.4. Pıhtılaşma faktörleri (Pıhtılaşma Proteinleri)

Pıhtılaşma faktörlerinin çoğu zimogen olarak bilinen proteolitik enzimlerin öncüleridir ve inaktif olarak dolaşımda bulunurlar. Faktör III, IV ve VIII dışındaki prokoagülanların ve antikoagülanların çoğu karaciğer tarafından üretilir. Pıhtılaşma proteinleri K vitaminine bağımlı Y glutamik asit kalıntılarının karboksilasyonu gibi bir posttranslasyonel modifikasyona uğrayarak kalsiyum ve iki değerlikli katyonlara bağlayan ve pıhtılaşmaya katılırlar. K vitamini defisiti ya da K vitamini antagonist tedavisi antikoagülasyona neden olur.

Tablo 1. Pıhtılaşma proteinlerinin, pıhtılaşma faktörlerinin isimlendirilmesi (Palta ve ark 2014)

Pıhtılaşma faktörü numarası	Pıhtılaşma faktörü ismi	Fonksiyon	Plazma yarı ömrü	Plazma konsantrasyonu
I	Fibrinojen	pıhtı oluşumu	90	3000
II	Protrombin	I, V, VII, VIII, XI, XIII, C Protein, trombosit	65	100
III	TF	VIIA'nın kofaktörü	—	—
IV	Kalsiyum	Koagülasyon faktörünün fosfolipitlere bağlanmasını kolaylaştırır	—	—
V	proacclerin, kararsız faktör	X protrombinase kompleks için kofaktör	15	10
VI	Atanmamış			
VII	Stabil faktör, proconvertin	Faktör IX, X Aktivatörü	5	0,5
VIII	Antihemofilik faktör A	IX tenase kompleksi için kofaktör	10	0,1
IX	Antihemofilik faktör B	faktör VIII ile tenase kompleksi oluşturur	25	5
X	Stuart-Prower faktör	faktör V ile protrombinaz kompleksi	40	10
XI	Plazma tromboplastin öncül	Faktör IX aktivatör	45	5
XII	Hegeman faktör	XI, VII,ve prekalikrein aktivatör faktör	—	—
XIII	Fibrin stabilizasyon faktör	fibrini çapraz bağlar	200	30
XIV	Prekallikerin (F Fletcher)	Serine proteaz zymogen	35	—
XV	HMWK	Kofaktör	150	-
XVI	vWf	VIII'e bağlanır, trombosit yapışmasına aracılık eder	12	10 µgr/ml
XVII	Antitrombin III	IIA, Xa ve diğer proteaz inhibitörü	72	0,15- 0,2 mg/ml
XVIII	Heparin kofaktör II	IIa inhibitörü	60	-
XIX	Protein C	Va ve VIIa inaktivatörü	0,4	-
XX	Protein S	Protein C aktivatörü kofaktörü	-	-

2.4. Venöz Tromboembolizmde Rol Oynayan Risk Faktörleri

Tablo 2. VTE’de Risk Faktörleri

GÜÇLÜ ETKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ	ORTA ETKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ	ZAYIF ETKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ
Fraktör (Kalça ya da Bacak)	Artroskopik Diz Cerrahisi	Yatak İstirahati > 3 Gün
Kalça ya da Diz Rekonstrüksiyonu	Santral Venöz Kataterizasyon	Uzun Süre Seyahat
Marjor Cerrahi	Kemoterapi	Artmış Yaş
Marjor Travma	Konjestif Kalp ya da Akciğer Yetmezliği	Laparoskopik Cerrahi
Spinal Kord Yaralanması	Hormon Replasman Tedavisi	Obezite
	Malignite	Antepartum Dönem
	Oral Kontraseptif Tedavi	Variköz Venler
	Paralitik İnme	
	Postpartum Dönem	
	Geçirilmiş VTE	
	Trombofili	

Vücutta protrombotik ve antitrombotik bileşenler bulunur. Antitrombotik faktörlerin defisiti ya da anomalisi, pıhtılaşma faktörlerinin artması ve damar endotelinde meydana gelen hasarlanmalar tromboza sebebiyet verebilir (39). Hemostazda uygun bir inhibitör dengesi pıhtı oluşumunu düzenler ve sınırlar.

VTE’de ilerlemiş yaş önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca trombofili, VTE ile başvuran hastaların yaklaşık yarısında bir veya daha fazla trombofilik defekt ile tespit edilebilmektedir (40,41). Ameliyat, uzun süreli hastaneye yatış, hareketsizlik, travma, hamilelik ve lohusalık, vasküler endotel hasarına sebep olan travma ve enfeksiyon, kanser, oral kontraseptifler ve hormonal replasman, obezite, kalıtsal ve edinilmiş hiperkoagülasyon bozuklukları gibi endojen faktörler VTE’ye sebep olabilir (42,43).

2.4.1. VTE ve Hamilelik

Gebelik, venöz tromboemboli (VTE) gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biridir. VTE’ye özgü tanı testlerine dayanarak DVT ve PE tanısı almış hamile hastaların tespiti ile VTE insidansının 1000 doğum başına 0,6 ila 1,3 vaka olduğunu bildirmektedir. (44). Dış merkezli 1991 -1999 yılları arasında görülen gebeliğe bağlı ölüm nedenleri araştırması, PE’nin neden olduğu gebe ölüm oranını % 20 gibi yüksek olduğunu tespit etmiştir (45). Hamilelik esnasında hemostatik değişiklikler (Normal hamilelik sırasında pıhtılaşma faktörleri fibrinojen, VII, VIII, von Willebrand faktörü, IX, X ve XII’nin

konsantrasyonları artar) meydana gelir, ayrıca büyüyen uterusun yaptığı baskı venöz dönüşü tehlikeye sokar ve gebe kadınların tromboemboliye yatkınlığı artar (46,47)

2.4.2.Tekrarlayan Tromboz

Venöz tromboz genellikle kronik bir durumdur ve ilk ataktan sonra nüks oranlarının yılda %5-7 olduğu tahmin edilmektedir. Antikoagülasyonun başlangıç süresine bakılmaksızın antikoagülasyonun kesilmesini takip eden 6-12 ayda risk en yüksek seviyede görünmektedir. Günümüze kadar yapılmış çalışmalar protein C, protein S veya antitrombin eksikliklerinin varlığının rekürrens açısından önemli olduğunu ve hastaların yaklaşık 2 kat daha yüksek nüks riskine sahip olacağını öne sürmektedir (29).

2.4.3. Yaşlanmanın tromboz riskine etkisi

Venöz tromboz; 45 yaş öncesi yılda yaklaşık 10.000'de 1 gibi düşük bir oranda görülen, 45 yaşından sonra hızla artan ve 80 yaşına gelindiğinde yılda 1000'de 5-6'ya yaklaşan bir oranda artmış bir şekilde görülür. Trombozun yaşlılar üzerindeki morbidite etkisi, yaşlanmayla birlikte görülen DVT'nin yanısıra PE insidansında görülen hızlı bir artışla birlikte daha fazla görülmektedir. Bu nedenle yaşlı kişilerde trombozun ölüm oranının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Yaşla birlikte artan tromboz riskinin nedenleri tam olarak anlaşılamamakla birlikte, yaşlılığın getirdiği diğer hastalıkların artan varlığı, tromboza yatkınlık oluşturan pıhtılaşma potansiyelindeki artışlar veya bunların bazı kombinasyonları ile ilgili olabilir (48).

2.4.4. Trombofili

Doğal antikogülan olan Protein C, Protein S ve AT'nin defisiti VTE için en güçlü genetik risk faktörleridir. 45 yaş üstü VTE'li hastaların %15'inde bu 3 proteinden birinde kalıtsal bir defekt bulunmaktadır (49).

Aktif protein C (APC) direnci olan faktör V Leiden mutasyonu sonucu VTE mekanizmasında Faktör V'in APC tarafından parçalanamamasının bir sonucu olarak, daha fazla aktif faktör V mevcut olur ve bu da trombin üretiminde artışa neden olur. Metabolizmada genlerinde bulunabilen genetik bir hata plazma homosisteindeki

yükselmeye neden olabilir. Yüksek homosistein düzeyleriyle birlikte tromboz oranlarının arttığına dair kanıtlar vardır (49).

VTE’de; DVT riski taşıyan ve DVT geçirmiş hastalarda çeşitli kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları tanımlanmış olsada faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu tüm kalıtsal trombofilik bozuklukların %50'sinden fazlasını oluşturduğu görülmüştür. Birden fazla kalıtsal trombofilik bozukluk bir arada bulunabilir veya kalıtsal ve edinilmiş risk faktörleri bir araya gelerek DVT açısından her birinin tek başına olmasından daha büyük bir risk meydana getirebilir (50). Bazı tanımlanmış kalıtsal trombofilik bozukluklar tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo 3. VTE’de görülen genetik bozukluklar

Hiperhomosisteinemi	Faktör V Leiden mutasyonu
Protrombin gen mutasyonu	Protein S eksikliği
Protein C eksikliği	Antitrombin eksikliği
Disfibrinojenemi	Faktör XII eksikliği
O olmayan kan grubu	

2.4.5. Antifosfolipid Sendromu

Antifosfolipid Sendromu (APS), trombotik veya obstetrik olaylarla karakterize edilen immün aracılı bir hastalıktır. Bu hastalığa membran anyonik fosfolipidlerinin (esas olarak antikardiyolipin ve anti-fosfatidilserin antikorları) veya bunlarla ilişkili plazma proteinlerinin, esas olarak beta-2 glikoprotein I'e ($\beta 2$ GPI) yönelik antikorlar veya bir lupus antikoagülanı (LAC), varlığı neden olur (51). VTE vakaları yaklaşık %20 oranında antifosfolipid antikorlarıyla ilişkili olabilir. VTE gelişmiş hastalarda bakılan, tipik lupus antikoagülan analizlerinde ve antikardiyolipin antikorlarına yönelik testlerde APS tespit edilir. Birçok antifosfolipid antikor, çeşitli fosfolipid bağlayan plazma proteinlerine karşı yönlendirilir. En yaygın antijenler $\beta 2$ -glikoprotein I ve protrombindir (52). Antifosfolipid sendromu (APS), kalıcı antifosfolipid antikorları varlığında tekrarlayan tromboz veya gebelikte düşük ile ilişkilidir (53).

APS'deki tromboz spektrumu hem venöz hem de arteriyel olayları içerir ve vasküler yatakta her bölgede tromboz görülebilmektedir (51). Antifosfolipid sendromlu hastalarda tekrarlayan venöz trombozun önlenmesi için uzun süreli antikoagülasyon gerekir.

2.4.6. Obezite

Obezite, kardiyovasküler hastalık için iyi bilinen bir risk faktörüdür ancak VTE için orta derece bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar, obezite nedeniyle hastaneye yatışı yapılan hastalarda VTE riskinin 6,2 kat artmasıyla ilişkilendirilmiştir (54).

2.4.7. Lupus Antikoagülanları

Lupus antikorlarının DVT üzerindeki etkisi, antikorların trombositlere ve endotele bağlanarak muhtemel enflamatuvar bir yanıt ortaya çıkarmasıdır. Aynı antikorlar kompleman aktivasyonunda neden olur. Bu enflamatuvar katkılar, lupus antikoagülanlarına sahip bazı hastaların arteriyel veya venöz tromboz risklerini arttırabilir (55).

2.4.8. Geçirilmiş Cerrahi ve İmmobilite

Kalça kırığı olan 5000'den fazla hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışma, bu grupta başvuru sırasında hemoglobin düzeyi daha yüksek olan hastaların VTE açısından daha yüksek risk altında olduğunu ortaya çıkardı (56). Cerrahi işlemin beklenilenden daha uzun sürmesi, anestezi tipi, uygulanan cerrahi işlem ve hastanın 3 günden uzun hareketsiz kalması VTE riskini arttırır. (57).

Akut gelişen doku hasarı, inflamatuvar faktörler, hipotermi, asidoz ve hipoperfüzyon travma hastalarının tümünde pıhtılaşma durumunu etkiler (58). Omurilik yaralanmalarında risk %40 artmıştır. Ayrıca inme geçiren hastalarda VTE riski artmıştır (59). Uzun Mesafe Uçuşu, VTE riskini %1,2 kadar yükseltir (60).

2.4.9. Oral Kontraseptif ve Hormon Kullanımı

Oral kontraseptif ilaçlar ve hormon replasman tedavisi uygulanan bireylerde ilaçların östrojen ihtiva etmesi nedeniyle DVT riski artmıştır. Östrojen koagülasyon kaskadında bulunan Faktör II, Faktör VII ve Faktör X'in plazma düzeylerini yükseltip, antitrombin III'ün plazma düzeylerini düşürerek etki eder. Bu etkiler ve risk, ilacın tedavisine başlanmasından sonraki 4 ay içinde artar. İlaç kullanımına son verilse bile etkisi 3 ay kadar devam eder (61).

2.4.10. VTE ve SARS-CoV2

SARS-CoV2 Hastalığı (COVID-19) hastanede yatan COVID-19 hastalarında diğer yatan hastalarda olduğu gibi VTE için birçok ortak risk faktöründen biridir. Şiddetli SARS-CoV-2, hem venöz hem de arteriyel sistemde meydana gelen trombotik komplikasyon riskinin artmasına neden olur. COVID-19 ve koagülopati hastalarında en tipik bulgu D-dimer konsantrasyonunun artması, trombosit sayısında nispeten hafif bir azalma ve protrombin süresinin uzamasıdır (62).

2.5. Derin Ven Trombozu

2.5.1. Derin Ven Trombozu Tanımı

Derin ven trombozu alt ve üst ekstremitenin ,ağırlıklı olarak baldır kaslarının, derin venlerinde ayrıca visseral, serebral venlerde ya da vena kavada da meydana gelebilen kan pıhtısıdır. DVT genellikle alt ekstremitenin derin venlerinde ve iliofemoral segmentin proksimal venlerinde görülür. DVT'nin oluşturduğu komplikasyonlar önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir.

DVT'nin en önemli komplikasyonları arasında Pulmoner emboli, kronik pulmoner hipertansiyon, kronik venöz yetmezlik, posttrombotik sendrom ve tekrarlayan venöz tromboemboli yer alır.

2.5.1.1. Post trombotik sendrom

Derin ven trombozunun en sık rastlanılan ve uzun vadeli etkileri nedeniyle gelişen bir venöz stres bozukluğudur. Hastaların hastaneye başvuru sebepleri arasında en sık ödem, kronik ağrı, şişlik, cilt değişiklikleri ve etkilenen uzuvda ağırlık hissi vardır. Post trombotik sendrom yüksek morbidite ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Post trombotik sendrom için bazı önemli risk faktörleri vardır. Bunlardan başlıcaları yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI), trombofili, başlangıçtaki venöz tromboembolizmin özellikleri, tekrarlayan DVT atakları, ultrasonda gözüken tromboz, oral antikoagülasyon tedavisinin yoğunluğu/etkinliği ve süresidir.

2.5.1.2. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)

Tromboemboli pulmoner damar sistemine gittiğinde, çözülmediğinde ve pulmoner arter basıncının yükselmesine neden olduğunda ortaya çıkar. Pulmoner embolinin en önemli komplikasyonlarından birisidir. Sağ kalp yetmezliği ve ölüme yol açan kronik pulmoner hipertansiyonun sebeplerinden birtanesidir.

2.5.2. Derin Ven Trombozu Epidemiyolojisi

DVT 40 yaş öncesinde, yılda yaklaşık 10.000'de 1 gibi düşük bir oranda görülen, 45 yaşından sonra hızla artan ve 80 yaşına gelindiğinde yılda 1000'de 7-8'e yaklaşan alt ekstremitenin derin venlerinde tıkanıklığa sebebiyet veren bir hastalıktır. DVT riski yaşla birlikte artar ve bağıl risk 10 yıllık artış başına 1,9'dur (27). DVT'nin görülme sıklığı travma durumunda 13 kat, malignite durumunda 5 kat, oral kontraseptif kullanımında 2-4 kat, lupus antikoagülanları varlığında ise 6 kat artmaktadır. Ayrıca hastanede yatan hastaların genel popülasyona oranla risk ortalama 1,5 fazladır (28,64).

DVT çocuklarda nadir görülür ancak 20 ila 80 yaş arasında görülme sıklığı katlanarak artar. Kniffin, yıllık DVT oranının 65 ila 69 yaşlarında 1000'de 1,8'den 85 ila 99 yaşlarında 3,1'e yükseldiğini tespit etmiştir. Hesaplanan kümülatif venöz tromboembolizm (VTE) olasılığındaki artış 80 yaşına gelindiğinde %10,7 'ye yaklaşmaktadır. Silverstein ve arkadaşları yaptıkları geniş popülasyonlu bir DVT çalışmasında, 100.000 kadın başına 50 DVT ve 100.000 erkek başına 47 DVT ile küçük cinsiyet farklılıkları bildirmişlerdir (63). Asya toplumunda yapılan çok fazla epidemiyolojik çalışma bulunmuyor oluşu ırk açısından kıyaslamada zorluklara sebebiyet vermektedir. Venöz trombozlu hataların %30'luk kesiminin yaklaşık %85'inde proksimal ven trombozu vardır ve geri kalanında tromboz baldırlar bölgesiyle sınırlıdır. Alt ekstremitte derin ven trombozu (DVT), hastanede yatan hastaların %1 ila %2'sini etkiler (64,65). Etkin tedavi almayan DVT hastalarının %47'sinde 3 ay içinde rekürrens görülür. Etkili antikoagülan tedavi ile rekürrens riski %2 ye kadar düşürülebilir (64).

2.5.3. Derin Ven Trombozu Patofizyolojisi

Alt ekstremitte derin venlerinde meydana gelen trombozun birçok farklı sebebi vardır. Trombozu etkileyen faktörler; damar endotelinde meydana gelen travma, venöz staz, düşük venöz akım, genetik pıhtılaşma anomalileri, fibrinolitik sistemin dengesini

bozan durumlar olarak sıralanabilmekte ve bu sebeplere bağılı olarak venöz sistemde trombüs oluşabilmektedir (64). DVT'nin patofizyolojisinde Virchow triadının bileşenlerinden herhangi birinde (kan bileşimi, damar duvarı ve kan akışı) meydana gelen değişikliklerin venöz tromboembolizm gelişimine neden olabileceği bilinmektedir. DVT patogeneğinde trombüs; kan akışını yavaşlatan venöz staz, venöz kapakçıkların hasar görmesi, damar tıkanıklığı, uzun süreli hareketsizlik ve kan viskozitesinin artması sonucu oluşabilir. Hiperkoagülabilitate; bacakların büyük ortopedik cerrahisi (örn, diz ve kalça protezi), travma (özellikle pelvis, kalça veya bacak kırıkları) veya kalıcı venöz kateterler ve malignite gibi sebeplerle oluşabilir. Antifosfolipid antikorlarının varlığı, aktive protein C direnci, protein C, protein S veya antitrombin eksikliği, faktör VIII veya XI fazlalığı moleküler düzeydeki sebepler arasına eklenebilir(66).

2.5.4. Derin Ven Trombozu Etiyolojisi

DVT'nin etiolojisini belirlemek; hastalığın tanımlanması ve etkin tedavinin sağlanması açısından önem taşımaktadır. Etkili tedavi ile morbidite ve mortalite önlenebilir. Bugüne kadar DVT için yapılan çalışmalar aracılığıyla birçok risk faktörü belirlenmiştir ve belirlenen bu risk faktörlerinin hastalığın oluşum ve seyrine kümülatif olarak etki ettiği düşünülmektedir. (67).

Tablo 4. DVT'nin Risk Faktörleri

Edinsel Risk Faktörleri	Kalıtsal Risk Faktörleri
İleri yaş, Obezite Cerrahi ve Travma Antifosfolipid sendromu, Nefrotik sendrom Varikoz venler Kanser, İmmobilizasyon, Oral kontraseptif kullanımı ve Hormon replasman tedavisi Venöz tromboemboli öyküsü•	Faktör V Leiden mutasyonu Antitrombin III eksikliği Protein C ve S eksikliği Protrombin genlerinin mutasyonu (G20210A) Disfibrinojenemi Hiperhomosisteinemi• Plazminojen ve plazminojen aktivasyon bozukluğu

2.5.5. Derin Ven Trombozu Tanısı

Derin ven trombozu tanısında ilk basamak öykü ve fizik muayenedir. Klinik bulgular; ekstremitede ağrı, şişlik, ödem, kızarıklık, morarma, renk değişikliği, ısı artışı

olarak karşımıza çıkabilir. Alınan öykü risk faktörleri ve klinik bulguları içeriyorsa DVT'den şüphelenilmelidir.

Tablo 5. Derin Ven Trombozu İçin Ön Test Olasılıklarının Değerlendirilmesi

Derin ven trombozu için ön test olasılıklarının değerlendirilmesi	
Klinik özellik Puanı	
Aktif kanser (tedavi devam ediyor veya 6 ay içinde veya palyatif)	1
Alt ekstremitelerde felç, parezi veya yakın zamanda alçıya alınmış immobilizasyon.	1
Yakın zamanda > 3 gün yatağa bağlı kalma veya önceki 4 hafta içinde büyük ameliyat geçirme.	1
Derin venöz sistem dağılımı boyunca lokalize hassasiyet.	1
Tüm bacağın şişmesi	1
Asemptomatik bacakla karşılaştırıldığında baldırda > 3 cm şişlik (tibial tüberositenin 10 cm altında).	1
Çukur ödemi (semptomatik bacakta daha fazla)	1
Kollateral yüzeyel venler (varisli olmayan)	1
Derin ven trombozu kadar ya da daha büyük olasılıkla alternatif tanı.	-2

2.5.5.1. Laboratuvar bulguları

D-dimer çapraz bağlı fibrinin bir bozunma ürünüdür ve DVT'li hastaların %80'inden fazlasında plazma seviyeleri yüksektir. Yüksek D-dimer seviyeleri DVT için spesifik değildir. Malignite, enfeksiyon, yeni geçirilmiş ameliyat, travma veya gebelik gibi durumlarda ortaya çıkabilir. Ancak negatif bir D-dimer test sonucu düşük ön test hastalık olasılığı olan hastalarda DVT tanısını dışlar.

2.5.5.2. Venöz doppler ultrasonografi

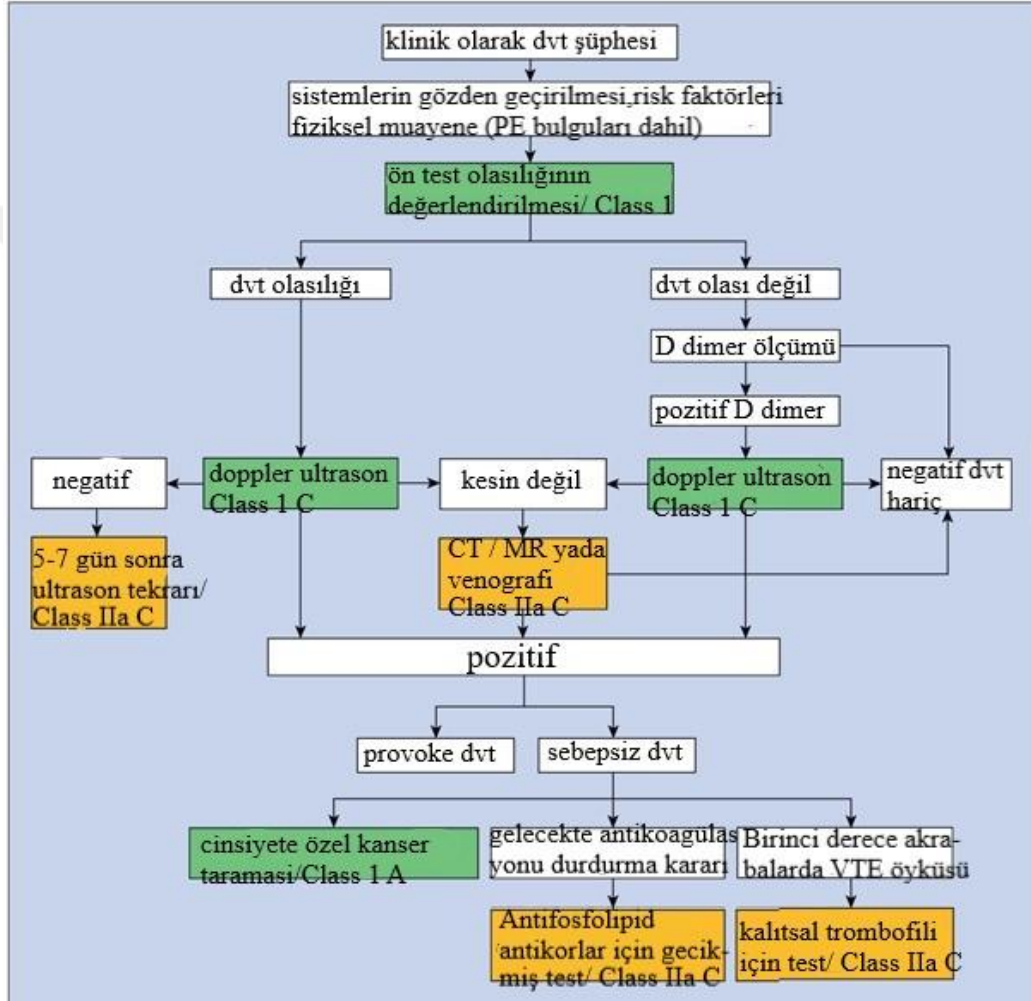
Ultrasonografi invazif olmayan bir tanı yöntemidir. Proksimalde bulunan trombüs'ü saptamada etkindir. DVT'nin ultrasondaki özellikleri arasında damar lümeninin sıkıştırılamaması, damarın genişlemesi ve damarda akış eksikliği yer alır.

2.5.5.3. DVT tanısına klinik yaklaşım

Derin ven trombozu için klinik şüphe uyandıracak öyküsü, risk faktörü ve muayene bulgusu olan hastalardan öncelikle class IC endikasyonla doppler ultrason istenir. Eğer trombüs tespit edilirse DVT kabul edilir. Eğer negatif ise 5-7 gün içerisinde doppler ultrason yinelenir. Yinelenen dopplerde trombüs tespit edilirse DVT kabul edilir.

Hastanın klinik durumu DVT ile uyumuz ise D-dimer ölçümü yapılır. D-dimer negatif ise DVT dışlanır ama D-dimer pozitif ise kontrol Doppler istenir. D-dimer negatif hastalarda 3 aylık kümülatif venöz tromboembolizm insidansının düşük olması sebebiyle tanısal görüntüleme gerekli değildir. Doppler pozitif ise DVT kabul edilir fakat dopplerde belirsizlik varsa ileri görüntüleme yöntemleri tercih edilir.

Şekil 2. DVT Tanı Algoritması



2.5.6. Derin Ven Trombozunda Tedavi

2.5.6.1. Tedavide Antikoagülanların Yeri

Tedavinin amacı; semptomları hafifletmek ve hastalık riskini azaltmakla birlikte, PE, post-trombotik sendrom ve nüksü önlemektir. Dolayısıyla DVT teşhisi konulan tüm hastalara antikoagülan tedavi uygulanmalıdır (71).

Klasik tedavi; en az beş gün DMAH ve vitamin K antagonisti (VKA) ile tedavi edildikten sonra >24 saat süre ile hedef INR düzeyi elde edilince tedavinin VKA ile sürdürülmesidir (10,11). Günlük INR takibi yapılan hastanın INR değeri 2,0'a geldiğinde yalnızca VKA ile devam edilmesi önerilir ve hedef INR değeri 2-3 aralığında olmalıdır (11).

Yapılan bir randomize meta-analiz; düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) fraksiyone edilmemiş heparine kıyasla hem ilk tedavi döneminde (olasılık oranı [OR], 0,69; %95 güven aralığı [CI], 0,49-0,98) hem de 3 aylık süreçte (OR, 0,71; %95 CI, 0,56-0,90) tekrarlayan VTE riskini azalttığını göstermiştir (109). Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin cilt altı enjeksiyonla verilme zorunluluğu ile oral VKA'larının ilaç ve besin etkileşimleri standart tedavinin idealden uzak olmasına ve daha etkili ilaçların geliştirilmesine yol açmıştır. Geleneksel antikoagülasyon (parenteral antikoagülanlar ve ardından K vitamini antagonistleri) ile yeni oral antikoagülanlar karşılaştırıldığında, YOAK'lar benzer bir nüks riski için (RR, 0,90; %95 CI, 0,77-1,06) ile daha yüksek güvenlik (majör kanama için rölatif risk [RR], 0,61; %95 güven aralığı [CI], 0,45-0,83) göstermiştir (107,68)

Günümüzde laboratuvar takibi gerektirmeyen sabit dozlarda kullanılan YOAK'lar (Dabigatran, Rivaroksaban, Apiksaban, Edoksaban, Betriksaban) hastaların çoğunda akut DVT tedavisi için tercih edilen ajanlardır. Ciddi böbrek yetmezliği ve antifosfolipid antikor sendromu olan hastalarda K vitamini antagonistleri veya düşük molekül ağırlıklı heparinler DVT tedavisi için alternatif olmaya devam etmektedir (68).

Yeni oral antikoagülanlar (YOAK) standart koagülasyon testleriyle değerlendirilemeseler de iyi bir farmakodinamik profile ve uygun bir doz-yanıt eğrisine sahiptirler. YOAK'ların güvenlik profilindeki geliştirilmiş etkinlik ve geliştirilmiş pratiklik YOAK'ları DVT hastalarının çoğunluğunun tedavisinde ilk tercih haline getirmektedir (69,70).

DVT için antikoagülasyon tedavisi üç farklı aşamaya ayrılabilir;

1. İlk tedavi aşaması (10 güne kadar) DVT ve PE'nin yayılmasını önlemek için antikoagülasyon tedavisini hızlı bir şekilde başlatmayı amaçlar

2. Ana tedavi aşaması (ilk üç ay) DVT ve PE'nin yayılmasını önlemek ve erken tekrarlayan VTE riskini azaltmak için terapötik düzeyde antikoagülasyonun sürdürülmesini içerir

3. Uzatılmış tedavi aşaması (üç aydan fazla, planlanmış bir son tarihi olmadan) uzun vadeli tekrarlayan VTE riskini azaltmayı amaçlar (71,72).

Ana tedavi döneminden (üç ay) sonra tekrarlama riski altta yatan risk faktörlerine bağlı olarak değişir. Yüksek risk altındaki belirli hasta grupları için uzatılmış antikoagülasyon tedavisi gerekebilir (72).

2.5.6.2. DVT’de kompresyon tedavisinin yeri

Venöz Tromboemboli başlığı altında bulunan derin ven trombozu'nun özellikle akut fazında, hastalar genellikle derin venöz sistemin tromboz tarafından tıkanması ve ilişkili inflamatuvar yanıt nedeniyle bacakta ağrı ve şişlik yaşarlar (73). Kompresyon tedavisi hem üst hem de alt ekstremitelerde derin ven trombozu için kullanılır ve aynı zamanda artmış venöz basıncı dengelemeyi, venöz akışı iyileştirmeyi ayrıca buna bağlı olarak ödemi azaltmayı ve baldır kaslarının musküler pompa fonksiyonunu optimize etmeyi amaçlar (74).

Subakut ve akut dönemde kompresyon tedavisinin faydalarını değerlendiren dört çalışma ve bir alt çalışma vardır. Bunlardan ikisi ilk 7 ila 9 gün boyunca semptomatolojiyi değerlendirmiştir (75,76,77,78, 79). Her iki çalışma da ağrı ve şişmede önemli bir azalma olduğunu göstermiştir ayrıca klinik ciddiyet puanlarında bir iyileşme tespit edilmiştir (80,77). Ancak, erken dönemin ötesinde ödem azaltma veya ağrı giderme açısından anlamlı faydalar bulunamamıştır (74,75,77,79). Bir çalışma, akut fazda (çoklu katmanlı sargı veya kompresyon çorabı ile) kompresyonun cilt belirtilerinin insidansında önemli azalmalar bulmuş ve başlangıçta kompresyon çorabı ile tedavi edilen hastalarda yaşam kalitesinde bir iyileşme bulmuştur (79). İki çalışma özellikle akut fazdaki kompresyonun trombus çözünümü üzerindeki etkisini incelemiştir ve her ikisi de kompresyon tedavisinin rezidüel venöz obstrüksiyon miktarını azalttığını ancak tekrarlayan DVT riskini etkilemediğini bulmuştur (78,79).

2.6. Pulmoner Emboli

Pulmoner emboli, tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen mortalitesi oldukça yüksek olan önemli bir klinik tablodur. Pulmoner emboli (PE), son 30 yılda hastaneye yatışın ilk saatlerinde ölüm ile sonuçlanabilen, yüksek erken mortalite oranlarına sahip, nispeten yaygın bir akut kardiyovasküler hastalıktır (80). Pulmoner Arterde meydana gelen tıkanıklık hayatı tehdit eden bir durum olan akut sağ ventriküler (RV) yetmezliğe neden olabilir (81).

2.6.1 Pulmoner Emboli Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik çalışmalarda, PE için yıllık insidans oranları 100.000 nüfus başına 39 ile 115 arasında değişirken; DVT için insidans oranları 100.000 nüfus başına 53 ile 162 arasında değişmektedir. PE, ABD'de yılda <300.000 ölüme neden olabildiği bilinir ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerde üst sıralarda yer alır (82). Ayrıca Avrupa'da yapılan çalışmalarda, epidemiyolojik bir model temelinde tahmin edilen, 2004 yılında 370.000'den fazla ölüm VTE ile ilişkilendirilmiştir (83).

2.6.2. Pulmoner Embolizm Patofizyolojisi

Pulmoner emboli vakalarının %80'e yakını baldır derin venlerinde oluşan trombüslerin neden olduğu komplikasyonlardır. Bu vakaların yaklaşık %75'inde proksimal venler etkilenmiştir (84). Sık görülmemesine rağmen pelvik venler de PE'nin patofizyolojisinde bir kaynak olarak yer almaktadır. Bazen aksiller venler, subklavian venler ve sağ kalp boşlukları da emboli kaynağı olabilir (85). Pulmoner embolide trombüsün damar yatağını tıkaması sonucu önce ölü boşluk ventilasyonu gelişir. Ardından histamin-serotonin gibi mediatörlerin salınımına bağlı olarak terminal bronşiolde bronkokonstriksiyon, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği, difüzyon azalması ve şant sonucu hipoksemi gelişir. Perfüzyonu bozulan segmentte takipneye bağlı hipokapni ve azalmış sürfaktan nedeniyle 24-48 saat içerisinde çizgisel atelektazik alanlar meydana gelir (86). Tıkanmış pulmoner arterlerdeki akışın azaldığı bölgeler, tıkanmamış pulmoner damarların hizmet verdiği kılcal yataktaki taşma bölgeleriyle birleştiğinde hipoksemiye katkıda bulunan ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğuna neden olur (87).

Akut PE hem dolaşımı hem de gaz değişimini engeller. Akut basınç aşırı yüklenmesine bağlı sağ ventrikül (RV) yetmezliği şiddetli PE'de birincil ölüm nedeni

olarak kabul edilir. Pulmoner arteriyel yatağın toplam kesit alanının yaklaşık %30-50'si tromboemboli tarafından tıkanırsa pulmoner arter basıncı (PAP) artar. Tromboksan A2 ve serotonin salınımının aracılık ettiği PE'nin indüklediği vazokonstriksiyon PE'den sonra pulmoner vasküler dirençte (PVR) başlangıçtaki artışa katkıda bulunur. Etkilenen akciğer bölgesindeki anatomik obstrüksiyon ve hipoksik vazokonstriksiyon PVR'de artış ile arteriyel kompliyansa orantılı bir azalmaya neden olur.

PE'de solunum yetmezliği ağırlıklı olarak hemodinamik bozuklukların bir sonucudur. Düşük perfüzyon karışık venöz kanın desatürasyonuna neden olur (86). Akut PE'de klinik şiddetin belirleyicisi, bozulmuş RV dolumu ve/veya azalmış RV akış çıkışından kaynaklanan sistemik konjesyonla birlikte hızla ilerleyen bir sendrom olarak tanımlanan akut RV yetmezliği ve oluşturduğu kliniklerdir.

2.6.3. Pulmoner Emboli Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

PE'nin etiyolojisinin araştırılması amacıyla hastalarda yapılan taramalarda en yaygın tanımlanan mutasyonlar; faktör V Leiden(FV Leiden), protrombin faktör II G20210A (FII G20210A) protein C (PC), protein S (PS) veya antitrombin III (AT-III)'dür (88). Trombofili değerlendirmesi için kan genetik testlerinde en yaygın risk faktörleri olarak antitrombin III eksikliği, protein C ve S eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu (yani aktive edilmiş protein C direnci ve antifosfolipid sendromu) değerlendirilmelidir. PE'nin oluşuma etki eden faktörler tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. PE'de risk faktörleri

Kalıtsal Risk Faktörleri	Edinsel Risk Faktörleri
Aktive protein C rezistansı: (Faktör V Leiden)	Alt ekstremité kırığı
Protrombin G20210A mutasyonu	Kalça veya diz protez ameliyatı
Protein C eksikliği	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Protein S eksikliği	Miyokard infarktüsü
Antitrombin III eksikliği	Spinal kord yaralanması
Hiperhomosisteinemi	İmmobilizasyon
Faktör VIII artışı	Konjestif kalp yetmezliği
Faktör VII eksikliği	Kemoterapi, Kanser
Konjenital disfibrinojenemi	Antifosfolipid sendromu
Plazminojen eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı/ Östrojen tedavisi, Gebelik/Lohusalık
Faktör IX artışı	Santral venöz kateter

2.6.4. Pulmoner Embolizm Tanısı

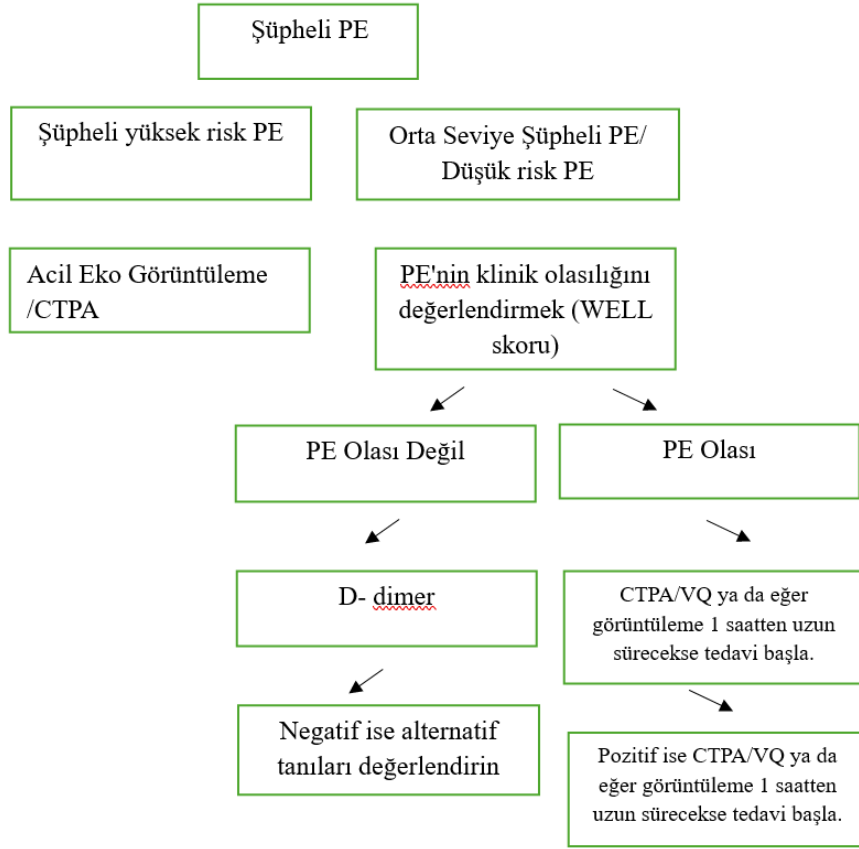
Pulmoner emboli tanısı için hastaya iki seviyeli Wells skoru uygulanır. Wells skorlaması sonucu hastalar düşük, skor 1 veya 2 ise orta ve skor 3 ve üzeri ise yüksek riskli gruplara ayrılır. Düşük riskli hastalarda d-dimer negatif olması tanıyı dışlamada son derece güvenilirdir. İleri tetkik ve tedavinin bu hastalarda gerekmemesi ile maliyet için etkin bir yöntemdir (122,123).

Tablo 7. Pulmoner Emboli İçin İki Seviyeli Wells Skorlaması

Belirti	Skor
DVT'nin klinik belirti ve semptomları (derin damarların palpasyonu ile minimum bacak şişmesi ve ağrı)	3
Alternatif bir tanının PE'den daha az olası olduğu	3
Kalp atış hızı >100 atım/dakika	1,5
Son 4 haftada immobilizasyon veya ameliyat	1,5
Hemoptizi	1
Malignite (tedavi görüyor, son 6 ayda tedavi görmüş veya palyatif)	1
Klinik olasılık	Toplam skor
PE muhtemelen	≤4

Semptomlar ve klinik bulguların varlığı ile PE için predispozan faktörlerin belirlenmesi hastaların sınıflandırılmasına olanak tanır. PE'nin ek bir tipik özelliği de çeşitli mekanizmalara bağlı olarak solunum yetmezliğine sebep olmasıdır (110).

2020 ESC kılavuzunda akut RV yetmezliği; bozulmuş RV dolumu ve/veya azalmış RV akış çıkışından kaynaklanan sistemik konjesyon ile hızla ilerleyen bir sendrom olarak tanımlanır ve akut PE'de sonucun kritik bir belirleyicisidir. Taşikardi, düşük sistolik kan basıncı, solunum yetmezliği (taşipne ve/veya düşük SaO₂) ve senkop, tek başına veya birlikte, akut PE'de olumsuz bir kısa vadeli prognozla ilişkilendirilmiştir.



Şekil 3. Pulmoner Emboli Tanı Algoritması

2.6.4.1. PE'de kullanılan laboratuvar testleri:

2.6.4.1.1. D-dimer

Plazma D-dimeri plazmin aracılı fibrin bozulmasının son ürünüdür. Akut kan pıhtısı varlığında plazma D-dimer seviyeleri yükselir çünkü pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu eş zamanlı fibrinoliz aktivasyonu ile ilişkilidir.

2.6.4.1.2. Miyokardiyal markerlar

Miyokardiyal hasarın belirteçleri arasında kardiyak troponinler (troponinler T ve I) ve aşırı yük belirteçleri olan natriüretik peptidler (brain natriüretik peptid [BNP] ve N-terminal prohormon BNP [NT-proBNP]) yer alır.

2.6.4.2. PE Tanısında Kullanılan Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

2.6.4.2.1. Ekokardiyografi

Akut PE, ekokardiyografi ile tespit edilebilen sağ ventrikül basıncının aşırı yüklenmesine ve fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. RV'nin kendine özgü geometrisi göz önüne alındığında, RV boyutu veya fonksiyonu hakkında hızlı ve güvenilir bilgi sağlayan tek bir ekokardiyografik parametre yoktur.

2.6.4.2.2. Bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi

Multidetektör bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiyografi PE şüphesi olan hastalarda pulmoner damar sisteminin görüntülenmesi için tercih edilen yöntemdir. Pulmoner arterlerin alt segment seviyesine kadar yeterli şekilde görüntülenmesine olanak sağlar.

2.6.4.2.3. Pulmoner anjiyografi

Birkaç on yıl boyunca, akut PE'nin tanısı veya dışlanması için pulmoner anjiyografi “altın standart”tı, ancak daha az invaziv BTPA'nın benzer tanısal doğruluk sağlaması nedeniyle artık nadiren uygulanmaktadır.

2.6.4.2.4. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi

Bu teknik intravenöz olarak uygulanan radyoaktif işaretli bir ajanın dağılımını takip etmek için kullanılır. Düşük ve orta risk altındaki hastalarda PE'yi hızlı bir şekilde dışlamak için çok uygundur. Düzlemsel ventilasyon/perfüzyon [V/Q (akciğer sintigrafisi)] taraması, şüpheli PE için yerleşik bir tanı testidir. Perfüzyon taramaları ksenon-133 gazı, kripton-81 gazı, teknesyum-99m ile işaretlenmiş aerosoller veya teknesyum-99m ile işaretlenmiş karbon mikropartikülleri (Technegas) gibi çoklu izleyicilerin kullanılabildiği ventilasyon çalışmaları ile birleştirilir.

2.6.4.3. Pulmoner embolizm klasifikasyonu

2.6.4.3.1. Akut masif PE

Tedaviden bağımsız olarak %20'yi aşan mortalite ile seyreden, PE'nin en şiddetli türü akut masif PE'dir. Akut masif PE'de görülen pulmoner yatağın masif tıkanmasına bağlı olarak ani ölüm görülebilir (PE vakalarının yaklaşık %10'u). Akut masif PE;

hemodinamik instabilite, inatçı hipotansiyon ve kardiyojenik şok ile karakterizedir. Dolaşım instabilitesinde yeterli organ perfüzyonunu sürdürmek için inotropik veya vazopresör destek kullanılmak gerekir. Akut masif PE’de akut klinikte kendini gösteren RV yetmezliği ile uyumlu bir durum olan akut kor pulmonale mevcuttur.

2.6.4.3.2. Akut submasif PE

Sistemik kan basıncı ve organ perfüzyonu açısından akut submasif PE’li bir hasta hemodinamik olarak stabildir, ancak hasta taşikardi ve takipne ile hastaneye başvurulabilir. Bu durumla beraber ekokardiyografi veya BTPA ve/veya sağ kalp kateterizasyonu ile belgelenen RV disfonksiyonu bulgularının varlığı ile akut submasif PE tanısı konur. Akut submasif PE’li hastaların mortalitesi değişken olup %5 ila %25 arasındadır.

2.6.4.3.3. Akut küçük PE

Akut küçük PE iyi bir prognoza sahiptir ve üç aylık mortalitesi yaklaşık olarak <%1’dir. Asemptomatik olabilir veya sadece takipne (≥ 24 nefes/dakika) ve taşikardi (≥ 100 atım/dakika) veya hafif bir vücut ısısı yükselmesi şeklinde kendini gösterebilir.

2.6.4.3.4. Akciğer enfarktüsü

Pulmoner enfarktüs hemodinamik sonuçları olmayan küçük distal embolize trombüslerden kaynaklanır ve alveolar hemorajilere, plörite veya küçük plevral eksudaya neden olabilir. Akciğer enfarktüsünün en yaygın klinik belirtileri ve bulgularında; plevral ağrı, tahriş edici öksürük, ateş, hemoptizi, akciğer konsolidasyonu ve plevral frotman yer alır.

2.6.4.3.5. Subakut masif PE

Subakut masif PE çok sayıda küçük emboliden kaynaklanır. Akciğer yatağı tıkanıklığının gelişmesi 1-2 hafta sürer. Özellikle efor dispnesinin ve yorgunluğun artmasıyla bulguları ortaya çıkar.

2.6.4.3.6. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg olması ve akut PE’den altı ay sonra normal kapiller uç basıncının devam etmesi olarak tanımlanır. PE sonrası görülme sıklığının yaklaşık %4

olduğu bildirilmektedir. Akut PE atağı sırasında pulmoner arter sistolik basıncının >50 mmHg olması risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon kötü prognoza sahip ciddi bir durumdur ve klinik özellikleri arasında ilerleyici efor dispnesi, senkop ve sağ kalp yetmezliği yer alır.

2.6.5. Pulmoner Embolide Tedavi Algoritması

Tedaviye başlamadan önce hastalığın şiddeti (masif, submasif, nonmasif) ve uygulanacak olan tedavinin hastada oluşturabileceği kanama riski birlikte değerlendirilir. Tedavi öncesinde hastalık şiddetinin belirlenmesinde fizik muayene bulguları, EKG, oksijen saturasyonu, ekokardiyografi, spiral BT anjiyografi ve sağ ventrikül disfonksiyonu belirteçlerinden (troponin, BNP vb.) yararlanılır (89).

Özellikle ilk 3 aydaki belirgin nüks riski nedeniyle VTE atağı sonrası antikoagülan tedaviye "sekonder profilaksi" adı altında belirli bir süre devam edilir. Bu süre, özel durumlar dışında genellikle 3-6 aydır (90).

2.6.5.1. Antikogülan tedavi

Derin ven trombozu, nonmasif ve submasif PE olgularında uygulanan antikoagülan tedavi (standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, K vitamin antagonisleri ve yeni oral antikoagülanlar) yeni pıhtı oluşumunu ve mevcut trombozun genişlemesini önler. Başlanan heparin tedavisi daha sonra genellikle oral antikoagülanlarla sürdürülür.

VTE atak sonrası antikoagülan tedavi, özellikle ilk 3 aydaki belirgin nüks riski nedeniyle "sekonder profilaksi" adı altında belirli bir süre devam ettirilir (89). Genellikle özel durumlar dışında bu süre 3-6 ay arasında değişmektedir. Uzun süreli antikoagülan tedavi nüks sıklığını azaltırken, kanama riskini artırır (91). Sekonder profilaksi süresi hastanın klinik özelliklerine ve risk faktörlerine göre belirlenmelidir. Geçici risk faktörlerinin varlığında ise en az 3 aylık kullanım önerilir (92).

İki veya daha fazla tekrarlayan idiyopatik olgularda, Lupus antikorları pozitif bulunan hastalarda ve homozigot faktör V Leiden ile homozigot protrombin G20210A

saptanan VTE vakalarında bu süre en az 12 ay veya süresiz olarak (uzatılmış tedavi) önerilmektedir (93).

Kanser vakalarında ise sekonder profilaksi remisyon sağlanana kadar ya da ömür boyu uygulanmalıdır. Uzatılmış tedavi süresince kanama riski sürekli olarak değerlendirilmelidir ve yüksek risk durumunda uzatılmış tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir (94).

2.6.5.2. Trombolitik tedavi

Masif PE olgularında uygulanır. Aktif kanama ve son bir ay içinde geçirilmiş intrakraniyal kanama durumlarında mutlak kontrendikedir. Trombolitik tedavi, mevcut trombusun hızla erimesini sağlayarak yeniden perfüzyonu sağlar (94). Trombolitik tedavinin semptomların başlangıcından itibaren ilk 5 gün en yüksek olmak üzere, 14 gün içinde etkili olduğu ve bu süre uzadıkça tedavinin etkinliğinin azaldığı kabul edilmektedir. Bu nedenle 15 günü geçen sürelerde uygulanması önerilmez (95).

2.6.5.3. Pulmoner embolektomi

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan, trombolitik tedaviye ilk 1 saatte yanıt alınamayan veya mevcut klinik durumu sistemik trombolitik tedavinin etkili olma süresini beklemeye izin vermeyen, seçilmiş masif PE'li hastalarda (eğer yeterli deneyim mevcutsa) girişimsel kateter veya cerrahi yöntemlerle pulmoner embolektomi önerilir (93). Cerrahi embolektomiye bağlı mortalite %25–60 arasındadır. Günümüzde cerrahi embolektomiye alternatif olan ve öncelikle invazif radyoloji birimlerinde uygulanan girişimsel kateter embolektomiyle birlikte katater ile düşük doz trombolitik verilmesi başarı şansını artırmaktadır.

2.6.5.4. Vena cava inferior filtresi

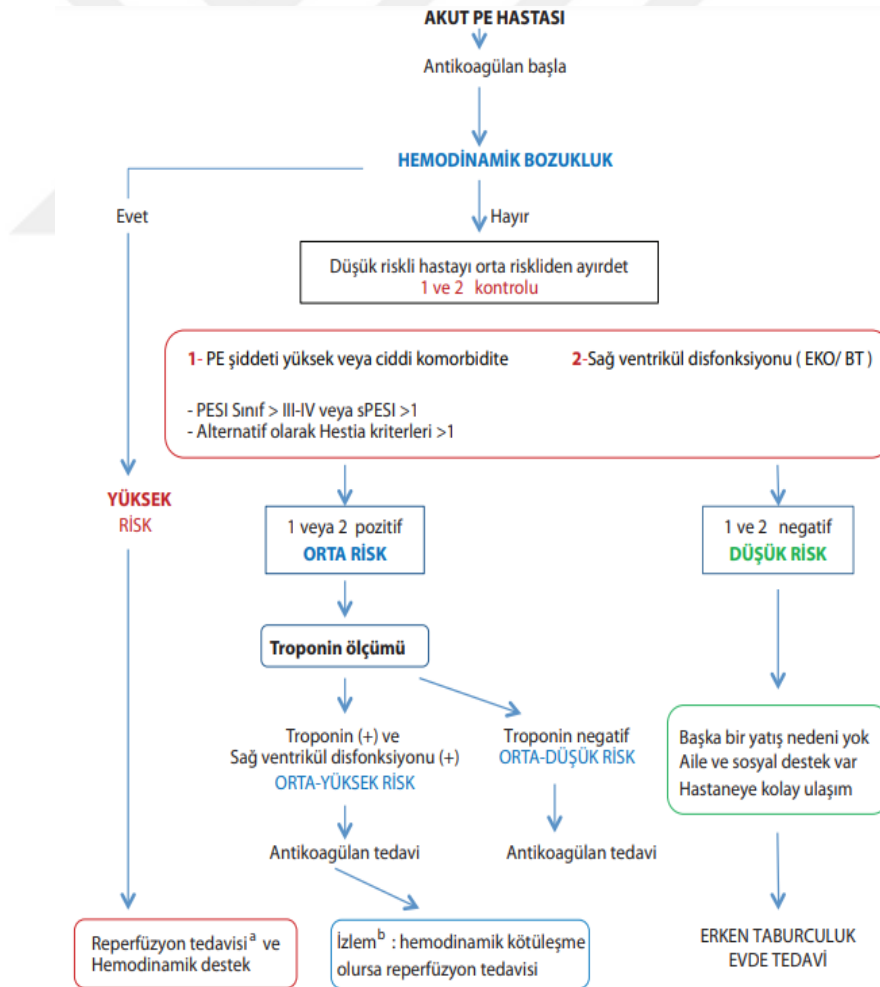
Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu, antikoagülan tedavi ile kanama riskinin yüksek olduğu proksimal DVT'li PE hastalarında veya yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PE ve/veya DVT tespit edilen hastalarda vena cava inferior'a filtre takılması önerilir (94).

Erken dönemde PE nüksünü azaltmalarına rağmen kronik tromboz ve venöz yetersizliğe neden olabilirler. Vena cava filtreleri kalıcı olabileceği gibi, geçici

(çıkarılabilir) filtreler de mevcuttur. DVT, masif PE ve antikoagülana bağlı kanama riskinin yüksek olduğu çoklu travma hastaları, ortopedik cerrahi öncesi, kanser hastaları gibi durumlarda proaktif amaçla risk ortadan kalktığında çıkarılabilen filtrelerin kullanılmasıyla başarılı sonuçlar alınmaktadır.

2.6.5.5. PE' de oksijenizasyon

Hipoksemi, şiddetli PE'nin özelliklerinden biridir ve çoğunlukla ventilasyon ile perfüzyon arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır. PE ve SaO₂ <%90 olan hastalarda ek oksijen uygulaması endikedir. Eş zamanlı pulmoner reperfüzyon olmadan hipokseminin düzeltilmesinin mümkün olmayacağı göz önünde bulundurularak, aşırı instabilite (örn. kardiyak arrest) durumlarında yüksek akışlı oksijen (örn. yüksek akışlı nazal kanül) ve mekanik ventilasyon (non-invaziv veya invaziv) dahil olmak üzere daha ileri oksijenasyon teknikleri de düşünülmelidir.

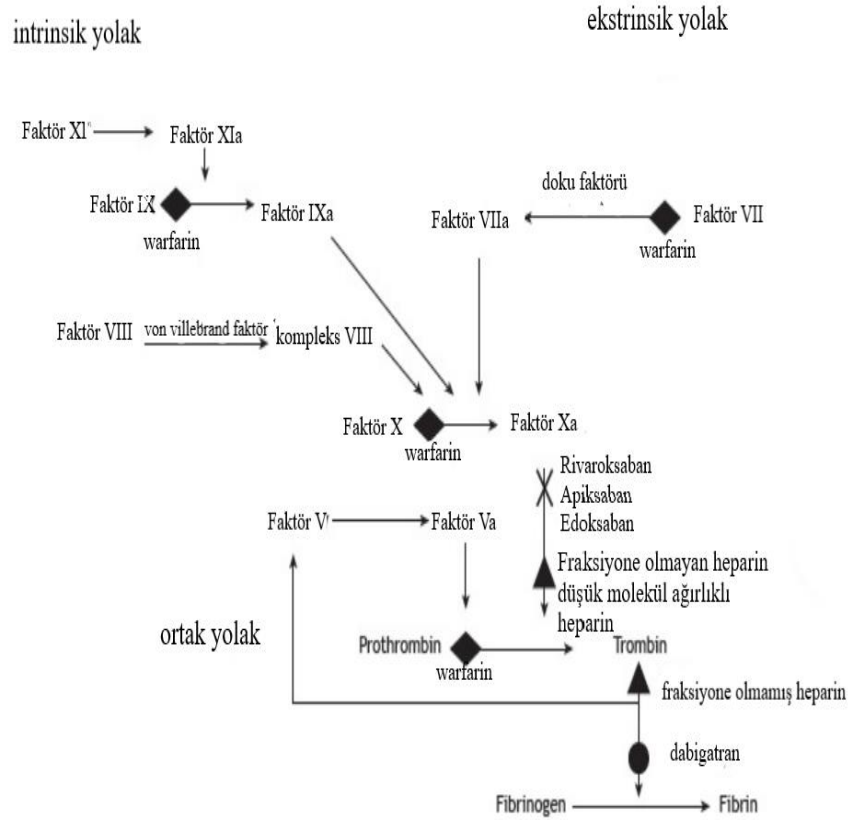


Şekil 4. Akut PE’de Tedavi Akış Şeması

2.7. VTE’de Tedavi

VTE’nin tedavisi planlanırken tedavi protokolünde; mevcut hastalığı iyileştirmek, semptomları hafifletmek, hastayı morbidite ve mortaliteden korumak amaçlanır. Genel tedavi protokolleri mevcut olsa da VTE’li hastaya yaklaşımda DVT, PE, DVT+PE ve Rekürren VTE’ye yönelik medikal (parantral ve oral), cerrahi, vena cava filtresi gibi tedaviler uygulanır.

2.7.1. VTE Tedavisinde Kullanılan Antikoagülanlar



Antikoagülasyon, antikoagülanların etki bölgeleriyle birlikte basamaklanır:

Şekil 5. Antikoagülan Etki Mekanizması

Tablo 8. VTE Tedavisinde Kullanılan Antikoagülanlar

	DOZ	BİLGİLER
Parenteral ajanlar		
Fraksiyone olmayan Heparin	Sodyum heparin: 80 IU/kg bolus doz ve ardından sürekli infüzyonla saatte 18 IU/kg	aPTT oranı normal değer başına 1,5 ila 2,0 arasında tutuldu. Böbrek yetmezliği sorunu yok.
Enoksaparin SC	Her 12 saatte bir 1,0 mg/kg veya günde bir kez 1,5 mg/kg	Böbrek yetmezliği durumunda doz azaltılmalıdır. Pıhtılaşma testlerine dayalı doz ayarlamasına ilişkin kanıt yoktur.
Tinzaparin SC	Günde bir kez 175 IU/kg	Böbrek yetmezliği durumunda azaltılmalıdır. Pıhtılaşma testlerine dayalı doz ayarlamasına ilişkin kanıt yoktur.
Dalteparin SC	Her 12 saatte bir 100 IU/kg veya günde bir kez 200 IU/kg	Böbrek yetmezliği durumunda doz azaltılmalıdır. Pıhtılaşma testlerine dayalı doz ayarlamasına ilişkin kanıt yoktur.
Nadroparin SC	Her 12 saatte bir 86 IU/kg veya günde bir kez 171 IU/kg	Böbrek yetmezliği durumunda ayarlama yapılmaz.
Fondaparinux SC	Günde bir kez: 5 mg (vücut ağırlığı <50 kg); 7,5 mg (vücut ağırlığı 50-100 kg); 10 mg (vücut ağırlığı >100 kg)	Böbrek yetmezliği durumunda kaçının. Pıhtılaşma testlerine dayalı doz ayarlamasına ilişkin kanıt yoktur.
Oral Bileşikler		
Rivaroksaban	3 hafta boyunca günde iki kez 15 mg, ardından günde bir kez 20 mg	Kreatinin klerensi <30 mL/dak ise veri yok. İkincil korunmada etkili olan azaltılmış doz (günde bir kez 10 mg rivaroksaban).
Apiksaban	1 hafta boyunca günde iki kez 10 mg, ardından günde iki kez 5 mg	İkincil korunmada etkili olan azaltılmış doz (günde iki kez 2,5 mg apiksaban).
Edoksaban	5 ila 7 günlük parenteral tedaviyi takiben günde bir kez 60 mg	Önceden tanımlanmış kriterlere göre 30 mg'a azaltın.
Dabigatran	5 ila 7 günlük parenteral tedaviyi takiben günde iki kez 150 mg	Kreatinin klerensi <30 mL/dak durumlar için veri yok.
K vitamini antagonistleri	Parenteral antikoagülanlarla örtüşecek ve INR ayarlanacak	Böbrek yetmezliğinde sorun yok. Hedef INR, 2,0 ila 3,0.

2.7.1.1. Warfarin

K vitamini antagonistidir. Warfarin etkisini K vitamini ve K vitamini 2,3-epoksitin siklik karşılıklı dönüşümüne müdahale ederek gösterir. Böylece K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörü sentezini (faktör II, VII, IX ve X) bloke eder. Bu nedenle warfarinin antikoagülan etkisi, dolaşımda halihazırda mevcut olan faktörler metabolize edilene kadar ortaya çıkmaz ve bu süreç genellikle 36-72 saat sürer.

2.7.1.2. Fraksiyone Olmamış Heparin (FOH)

Fraksiyone olmayan heparin, antitrombine bağlanarak ve esas olarak IIa (trombin) olmak üzere bir dizi aktif pıhtılaşma faktörünün etkisizleştirilmesi yoluyla etkisini yoğunlaştırarak antikoagülan etki üretir.

FOH; serin proteaz inhibitörü antitrombinin (AT) etkisini güçlendirerek antikoagülan etki gösterir. Spesifik olarak FOH, antitrombine bağlanır ve faktörler IXa, Xa ve XIIa ve trombin dahil olmak üzere birçok pıhtılaşma faktörünün aktivitesini inhibe eder. FOH-antitrombin kompleksi, trombin etkisi yoluyla sadece fibrin oluşumunu engellemekle kalmaz aynı zamanda faktör V ve VIII'in trombin kaynaklı aktivasyonunu da engeller. Tedavide hastanın acil ve tam antikoagülasyona ihtiyacı olduğunda kilograma dayalı intravenöz bolus dozu ve ardından sürekli infüzyon tercih edilir. Venöz tromboembolizmin önlenmesi için ise FOH, karın yağ tabakasına deri altına SC olarak verilir. Profilaksi için tipik doz her sekiz ila 12 saatte bir 5.000 ünedir.

2.7.1.3. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

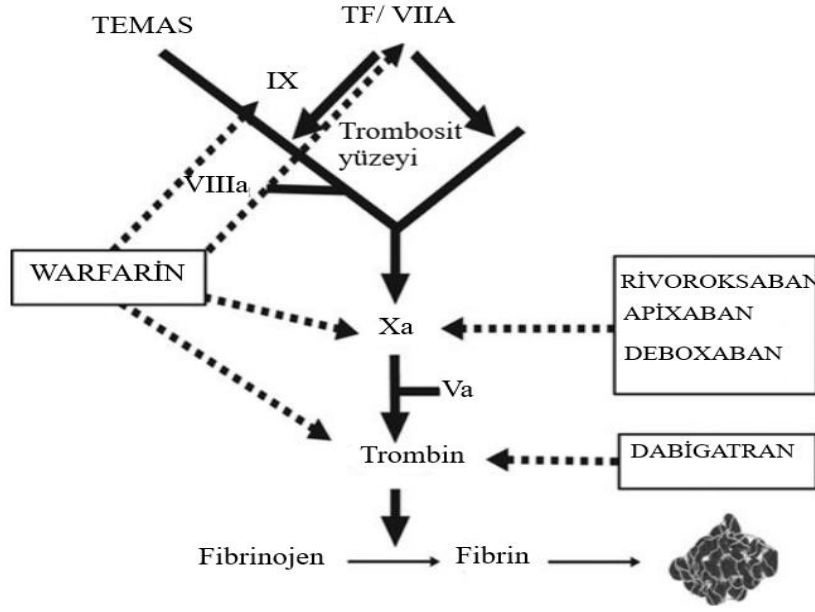
Fraksiyone Olmamış Heparin'den türetilen bir antikoagülan sınıfıdır. DMAH'lar pıhtılaşma kaskadının son ortak yolunun inhibisyonu yoluyla etki eden antikoagülanlardır. Son ortak yol, trombin aktivitesi ile fibrinojenin fibrine dönüştürülmesidir. DMAH, antitrombin III'ü aktive ederek pıhtılaşmayı engeller. Antitrombin III faktör Xa'ya bağlanır ve onu inhibe eder (96). Xa inaktivasyonu, protrombinin trombine aktive edilememesi ve böylece bir pıhtı oluşumu için fibrinojenin fibrine dönüştürülebilmesi anlamına gelir. DMAH sadece Xa inhibisyonu üzerinde etkilidir (96). DMAH'lar, tromboza neden olan hastalıklarda antikoagülan olarak ve ayrıca yüksek tromboz riskine yol açan durumlarda profilaksi için kullanılan bir ilaç sınıfıdır.

Tablo 9. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinlerin VTE'de Terapötik Doz Aralıkları

İlaç	Dozaj
Enoxaparin	1 mg/kg/12 h ya da 1.5 mg/kg/24 h
Dalteparin	100 U/kg/12 h ya da 200 U/kg/24 h
Fraxiparin	85.5 U/kg/12 h ya da 171 U/kg/24 h
Tinzaparin	175 U/kg/24 h Bemiparin 115 U/kg/24 h

2.7.1.4. Yeni Oral Antikoagülanlar (YOAK)

YOAK'lar VTE'nin ve arteriyel tromboembolizm uzun süreli tedavisinde kullanılmaktadır. YOAK'lar en az warfarin kadar etkilidirler ve rutin laboratuvar monitörizasyonu gerektirmeden sabit dozlarda hastaya verilebilirler.



Şekil 6. YOAK'ların Etki Mekanizması

Tablo 10. Oral Antikoagülanların Özellikleri

Oral Antikoagülanların Özellikleri				
	Warfarin	Apiksaban	Edoksaban	Rivaroksaban
Lisanslı endikasyonlar	AF, VTE, Kalp kapak hastalığı	AF, VTE	AF, VTE	AF, VTE
Doz ayarlaması	Günde tek doz	Günde 2 kez	Günde 1 kez	Günde tek doz
Oral biyoyararlanım	%100	%50	%62	≥ 80
İdrarla değişmeden atılım	%0	%34	%50	%36
Başlıca metabolik/ taşıma yolları	CYP2C9	Cyp3a4, P-Glikoprotein	P-Glikoprotein	Cyp3a4, P-Glikoprotein
İLAÇ YARILANMA ÖMRÜ				
Sağlıklı gençler	40 saat	10 saat	10 saat	7 saat
KBY hastaları (ılımlı seyir)	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş	9 saat
Kronik karaciğer hastalığı (ılımlı seyir)	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş	10 saat

YOAK'lar ve Warfarin arasındaki temel fark, bir pıhtılaşma testi olan INR'nin kullanılmasıdır. Warfarin dozajı INR sonucuna göre ayarlanır.

Kısa yarılanma ömrü nedeniyle etkisinin hızlı başlaması ve ilaç kesildikten sonra hızla elimine olması, ilaç-besin etkileşimlerinin az olması, doz ayarlaması için

laboratuvar incelemesi gerektirmemesi, enjeksiyon veya intravenöz uygulama gerekliliklerinin olmaması, rivaroksaban ve apiksaban ile tek ilaç tedavisinin mümkün olması (DMAH ile erken tedavi gerekmemesi) YOAK'ların klasik tedavi ajanlarına önemli üstünlükleridir (11,12,13).

2.7.1.4.1. Apiksaban

Apiksaban; oral kullanılabilen doğrudan ve oldukça seçici bir faktör Xa (FXa) inhibitörüdür. FXa inhibisyonunun bir sonucu olarak apiksaban, protrombin zamanı (PT), INR ve aktive kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) gibi pıhtılaşma testlerini uzatır. Apiksaban FXa'nın seçici bir inhibitörüdür. Antitrombotik aktivite için antitrombin III'e ihtiyaç duymaz. Apiksaban serbest ve pıhtıya bağlı FXa'yı ve protrombinaz aktivitesini inhibe eder. Apiksabanın trombosit agregasyonu üzerinde doğrudan etkisi yoktur ancak trombin tarafından indüklenen trombosit agregasyonunu dolaylı olarak inhibe eder. Apiksaban FXa'yı inhibe ederek trombin oluşumunu ve trombüs gelişimini azaltır. Venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesi ve tedavisinde apiksaban için faz 2 verileri, bu bileşiğin geniş bir doz aralığında güvenli ve etkili bir antikoagülan olabileceğini göstermiştir. İlk faz 3 ortopedik profilaksi çalışması (ADVANCE-1) 3195 hastayı çift kör olarak apiksaban (günde iki kez 2,5 mg oral) veya enoksaparin (her 12 saatte bir 30 mg subkutan) ile randomize edilmiştir. Her iki kolda da tedavilere ameliyattan 12 ila 24 saat sonra başlanmıştır. Tüm hastalara yaklaşık 2 hafta sonra venografi yapılmıştır. Birincil sonlanma noktasına (hem semptomatik hem de venografik olarak tespit edilen VTE veya herhangi bir nedenden ölüm) ulaşan hastaların oranı apiksaban (%8,99) ve enoksaparin (%8,85) kolları için benzerdir. Ancak önceden belirlenmiş noninferiorite sonlanma noktası karşılanmamıştır.

Noninferioritenin kanıtlanamamasının olay oranlarının çalışma öncesi tahminlerinin yanlışlıkla düşük olmasıyla mı, apiksaban dozu/zamanlamasıyla mı yoksa başka bir nedenle mi açıklanabileceği belirsizdir. Her durumda, karşılaştırılabilir olay oranları (hiçbir rejim diğerine üstün bulunmamıştır) ve apiksaban kolunda klinik olarak anlamlı kanamanın daha az olması, apiksabanın etkili bir antikoagülan olduğunu kuvvetle düşündürmektedir.

2.7.1.4.2. Dabigatran

Dabigatran, doğrudan trombin inhibitörleri (DTI'ler) olarak bilinen bir antitrombotik ilaçtır. Dabigatranın öngörülebilir antikoagülasyon yanıtları üreten, CYP 450 metabolizmasına uğramayan, az sayıda ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimine sahip olan ve pıhtılaşma parametrelerinin sık sık laboratuvarında izlenmesini gerektirmeyen farmakokinetik profile sahiptir. Dabigatran, trombin molekülü üzerindeki aktif bölgeye geri dönüşümlü olarak bağlanarak pıhtılaşma faktörlerinin trombin aracılı aktivasyonunu önler. Ayrıca dabigatran, trombin fibrine bağlı olduğunda bile trombini etkisiz hale getirebilir. Fibrinolizin trombin aracılı inhibisyonunu azaltır ve dolayısıyla fibrinolizi bile güçlendirebilir.

2.7.1.4.3. Edoksaban

Bu ilaç etki mekanizmasının bir parçası olarak faktör Xa'yı doğrudan, seçici ve geri dönüşümlü olarak inhibe ederek terapötik etkilerini gösterir. FXa, pıhtılaşma kademesinin hem dışsal hem de içsel yollarında önemli bir rol oynar. FXa, faktör Va'ya bağlanarak protrombinin trombine bölünmesini kolaylaştıran bir kompleks oluşturur. Trombin daha sonra fibrinojeni fibrin monomerlerine ayırır ve trombosit tıkcına yapışan ve sonunda bir pıhtı oluştıran bir fibrin ağı oluştırur. Serbest FXa'nın aktif bölgesini tıkayarak trombin üretimi inhibe edilir ve bu da trombüs gelişiminde azalmaya yol açar.

2.7.1.4.4. Rivoraksaban

Rivaroksaban; küçük moleküllü bir oksazolidinon türevi olan, ağızdan dozlanan ilk doğrudan Faktör Xa inhibitörüydü. S1 ve S4 cepleri aracılığıyla Faktör Xa'ya doğrudan ve geri dönüşümlü olarak bağlanır. Rivaroksaban; trombin, trypsin, plazmin, faktör VIIa, faktör IXa, faktör XIa, ürokinaz ve aktiveştirilmiş protein C dahil olmak üzere diğeri ilgili serin proteazlarla karşılaştırıldığında faktör Xa için 10.000 kat daha fazla seçiciliğesi sahiptir. Antikoagülan etkisini göstermesi için herhangi bir kofaktöre (antitrombin gibi) ihtiyaç duymaz. Bu aktivite, pıhtılaşma kademesinin son ortak yol boyunca ilerlemesini önleyerek trombin oluşumunu engeller. Faktör Xa dolaşımdaki ve pıhtıya bağılı formlarda aktiftir. Rivaroksaban PT, aPTT sürelerinin uzamasına neden olur ve endojen trombin potansiyelini azaltır.

2.7.1.4.5. YOAK'ların bazı ilaçlarla etkileşimleri ve antidot yönetimi

İlaçlar arasında güçlü enzim veya taşıyıcı indükleyiciler (örneğin rifampisin) ya da inhibitörler (örneğin eritromisin) bulunduğunda, oral antikoagülan ilaçların konsantrasyonlarında önemli değişikliklerle birlikte antikoagülasyon etkisinde değişiklikler olabilir.

Tablo 11. YOAK'ların Önemli İlaç Etkileşimleri

Oral Antikoagülanların Özellikleri					
	Warfarin	Apiksaban	Dabigatran	Rivaroksaban	Edoksaban
Eşzamanlı ilaçların antikoagülan konsantrasyonları üzerindeki etkisi	Amidaron antikoagülan maddeyi artırır	Eritromisin antikoagülan maddeyi artırır	Verapamil antikoagülan maddeyi artırır	Eritromisin antikoagülan maddeyi artırır	Mifepriston Edoksabanın mifepristonla birleştirilmesi edoksaban düzeylerini yükseltebilir, dolayısıyla ciddi kanama potansiyeli artabilir.
	Rifampisin antikoagülan etkiyi azaltır	Rifampisin antikoagülan etkiyi azaltır	Rifampisin antikoagülan etkiyi azaltır	Rifampisin antikoagülan etkiyi azaltır	Rifampisin antikoagülan etkiyi azaltır

Yeni oral antikoagülanlar klasik tedaviye göre her ne kadar güvenilir kabul edilse de mevcut doğası gereği mortal ve morbit seyredebilecek kanamaya sebebiyet verme ihtimali olan tehlikeli bir ilaç grubudur. Bu hastalarda acil girişim için veya hayatı tehdit eden kanama olması halinde YOAK nötralizasyonu gerekebilir (97,98).

2.7.1.4.5.1. Protrombin kompleks konsantresi (PCC)

İnaktive 4 faktör PCC faktör Xa inhibitörlerine bağlı kanamada kullanılabilir. Aktive PCC dabigatran nötralizasyonu için tercih edilir. Elli üç hastalık bir seride %85 pozitif yanıt bildirilmiştir. Daha ucuz bir tedavi olması nedeniyle öncelikli düşünülebilir (98). Taze donmuş plazmanın gösterilmiş etkisi yoktur (99).

2.7.1.4.5.2. Idarucizumab

Doğrudan trombin inhibisyonu yapan dabigatran için geliştirilmiş ve ABD'de Ekim 2015'te FDA onayı alan ilk antidottur (100). Total 5 g IV uygulama dabigatran nötralizasyonu için sınıf I endikasyon ile önerilmektedir (97).

2.7.1.4.5.3. Andeksanet alfa

Faktör Xa inhibisyonu yapan rivaroksaban ve apiksaban antidotu olarak geliştirilmiştir. Ağustos 2016 tarihinde 67 hastanın faz 4 sonuçları yayınlanmış ve klinik olarak %79 oranında anlamlı hemostaz sağlanmıştır (101). Halen rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban nötralizasyonu için ruhsatludur. ANNEXA-4 çalışmasında median anti-faktör Xa aktivitesinde %92 azalma saptanmıştır. Otuz günde mortalite %14'tür (102).

2.7.1.4.5.4. Ciraparantag (aripazine)

Unfraksiyone heparin, DMAH, oral faktör Xa inhibitörleri ve dabigatran antidotu olarak geliştirilmektedir (103).

2.7.2. VTE Tedavisinde Kullanılan Trombolitikler

Trombolitik veya fibrinolitik, damar içi pıhtıların çözülmesini yönetmek ve tedavi etmek için kullanılan bir grup ilaçtır. Fibrinolitik tedavi olarak da bilinen trombolitik tedavi, kan akışını iyileştirerek iskemik hasarı önlemek için tehlikeli intravasküler pıhtıları çözer. Trombolitik ajanların verilebilmesinin iki yolu vardır; periferik IV yoluyla sistemik uygulama veya pıhtı bölgesine bir kateter yoluyla lokal uygulamadır.

Hem hemodinamik parametreler hem de pulmoner arteriyel iyileşme açısından ilk 24 saat içinde trombolitik ajanların fraksiyone olmayan heparine göre daha etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.

Tablo 12. Pulmoner Embolide Trombolitik Ajanların Dozajları

İlaç	Dozaj
rt-PA	100 mg /2 h içiresinde
Urokinase	4400 U/kg in 10 dakika, ardından 12 saat boyunca 4400 U/Kg/sa perfüzyonu
Streptokinase	250 000 U in 30 dakika, ardından 24 saat boyunca 100 000 U/saat perfüzyon

2.7.1.1. Streptokinaz

Plazminojen aktivatörü değildir. Ancak serbest dolaşımdaki plazminojene bağlandıktan sonra ek plazminojeni aktif plazmine dönüştüren bir kompleks oluşturur. Streptokoklardan üretildiği için sıklıkla ateşli ve diğer alerjik reaksiyonlara neden olur.

2.7.1.2. Alteplaz

Alteplaz, rekombinant plazminojen aktivatörüdür ve 46 dakikalık plazma yarı ömrüyle daha fibrine özgü olan doğal tPA ile aynıdır. Akut kardiyovasküler olayların, pulmoner embolinin (PE) ve akut iskemik inmenin tedavisinde en sık kullanılan fibrinolitiklerdir.

2.7.1.3. Tenekteplaz (TNK-tPA)

ABD (iskemik felç hariç), Kanada ve birçok Avrupa ülkesinde yaygın olarak kullanılan bir fibrinolitik ajandır.

2.7.1.4. Reteplaz

Birinci nesil ajan alteplaza göre daha düşük kanama eğilimi ile daha hızlı çalışan ikinci nesil rekombinant plazminojen aktivatörüdür. Doğal tPA'ya göre fibrin ile daha zayıf bağlanma gösterir ve tPA'nın yaptığı gibi yalnızca yüzeye bağlanmak yerine pıhtı boyunca daha fazla serbest difüzyona izin verir.

2.7.1.5. Ürokinaz

Ürokinaz en sık tıkanmış kateterler ve periferik vasküler trombus için kullanılmıştır. Genellikle böbrek parankimi tarafından üretilen ve dolayısıyla insan idrarından saflaştırılan fizyolojik bir trombolitik olarak kabul edilir. Ancak rekombinant ürokinaz da ticari olarak mevcuttur. Streptokinazın aksine ürokinaz, plazminojeni doğrudan plazmine böler. Düşük antijenitesi, antijenik sorunlar olmadan tekrarlanan dozlamaya olanak tanır.

2.7.1.6. Prourokinaz

Prourokinaz, aktif hale gelmek için ürokinaza dönüşümü gerektiren nispeten aktif olmayan bir öncüdür. Böyle bir dönüşüme duyulan ihtiyaç, pro-ürokinazın fibrine özgü fizyolojik özelliklerini sağlar.

2.7.1.7. Anistreplaz

Anisoile edilmiş saflaştırılmış streptokinaz aktivatör kompleksi veya anistreplaz, etkili olması için dolaşımdaki plazminojene bağlı olmayan karmaşık bir streptokinaz ve plazminojen karışımıdır.

2.7.1.8. Trombolitik mutlak ve görece kontrendikasyonları

Trombolitik tedavi uygulanırken göz önünde bulundurulması gereken önemli hususlar aşağıdaki tablo 13'te belirtilmiştir.

Tablo 13. Trombolitiklerin Mutlak ve Görece Kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar	Görece kontrendikasyonları
Aktif iç kanama/ bilinen kanama riski	Son 6 ay içindeki geçici iskemik atak
Aktif intrakranial kanama/riski	Gebelik ya da postpartum dönemin ilk haftası
Hemorajik ya da nedeni bilinmeyen inme	Refrakter hipertansiyon (sistolik ≥ 180 mmHg)
Son 6 ay içinde iskemik inme	Travmatik resüsitasyon
İntrakranial arteriyovenöz malformasyon/anevrizma	Dışarıdan komprese edilemeyecek invaziv girişim yeri
Son 3 hafta içinde majör travma / kafa travması	İlerlemiş karaciğer hastalığı, İnfektif endokardit, diyabetik retinopati
Son 1 ayda GİS kanama	Oral antikoagülan tedavi
	Son 1 ayda GİS kanama / Geçirilmiş iç kanama

2.7.2. Cerrahi Pulmoner Embolektomi

Akut PE'de cerrahi embolektomi genellikle aortik kros klempleme ve kardiyoplejik kalp durması olmadan kardiyopulmoner bypass ile gerçekleştirilir ve ardından iki ana pulmoner arterin insizyonu ile taze pıhtıların çıkarılması veya emilmesi yapılır.

2.7.3. Vena Cava Filtreleri

Vena kava filtresinin amacı venöz pıhtıların pulmoner dolaşıma ulaşmasını mekanik olarak önlemektir. Mevcut kullanımdaki çoğu cihaz perkütan olarak yerleştirilir ve birkaç hafta veya ay sonra geri alınabilir ya da gerekirse uzun vadede yerinde bırakılabilir. Potansiyel endikasyonlar arasında VTE ve antikoagülan tedaviye mutlak kontrendikasyon, yeterli antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PE ve yüksek VTE riski olan hastalarda birincil profilakside yer alır. Ayrıca PE'li hastalarda ECMO'nun cerrahi embolektomi ile birleştirilmesi tedavinin etkinliğini artırabilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Türü

Araştırma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 31.01.2024 tarihinde 96681246 sayılı onay alındı. Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne 01.06.2018-01.06.2023 tarihleri arasında başvuran derin ven trombozu yada pulmoner tromboemboli tanısı konularak Yeni Oral Antikoagülan (YOAK) tedavisi uygulanan 562 hasta verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar demografik özellikleri, tedavi sürecinde gelişen komplikasyonlar (minör/majör kanama, rekürrens, ölüm) yönünden değerlendirildi.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmamıza 01.06.2018-01.06.2023 tarihleri arasında başvurup; derin ven trombozu tanısıyla en az 3-6 ay yada pulmoner tromboemboli tanısıyla en az 6-12 ay Yeni Oral Antikoagülan(YOAK) tedavisi alan 562 hasta dahil edildi. Hastalara hastane kayıt sisteminden ve poliklinik kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların geriye dönük olarak hastane başvuruları incelendi ve gerekli durumlarda hastalara sistemde kayıtlı olan iletişim numaraları üzerinden ulaşıldı. Dosyaları taranan toplam 1163 hastadan kayıt verisi eksik ve dahil edilme kriterlerine uymayan 601 hasta çalışmadan dışlandı. Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra toplamda 562 hasta analize dahil edildi.

3.3. Dahil Edilme Kriterleri

1. Venöz tromboemboli (pulmoner emboli ve/veya derin ven trombozu) tanısı almış olmak
2. Apiksaban, rivaroksaban ya da edoksaban tedavisi almış olmak
3. 18 yaşından büyük olmak
4. 90 yaşından küçük olmak
5. Herhangi bir radyolojik takibe sahip olmak(doppler usg, bilgisayarlı tomografi vb.)
6. Klavuz önerilerine göre uygun süre ve doz tedavi alan hastalar

3.4. Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaş altı hastalar
2. Uygun dosya ve veriye sahip olmayan hastalar
3. Verilen tedavi ve takiplere uyum sağlamamış hastalar
4. Gebeler
5. Antiagregan tedavi kullanıyor olmak
6. Sitokrom p-450 inhibitörü tedavisi alıyor olmak
7. Atrial fibrilasyon nedeniyle apiksaban, rivaroksaban ya da edoksaban tedavisi almış olmak
7. Aktif kanama bozukluğuna sahip olmak
8. Varfarin tedavisi almakta olan hastalar
9. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi almakta olan hastalar

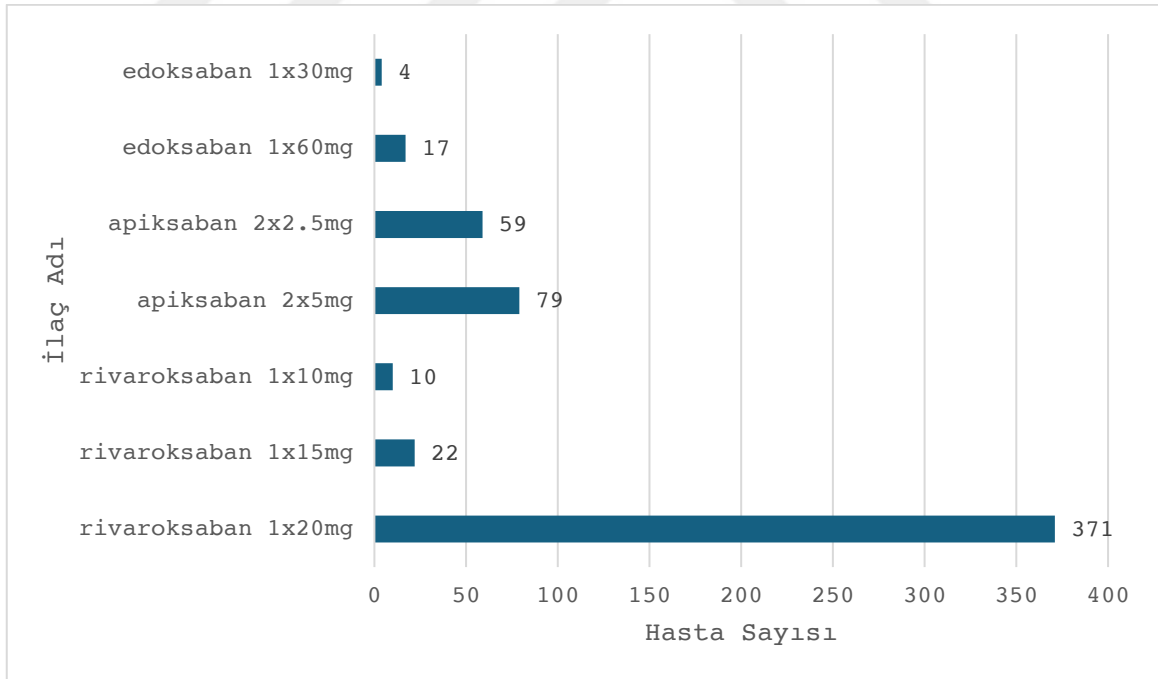
3.5. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmelerin yapılması aşamasında SPSS (29.02) yazılımı kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin birbirleri ile ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmek için Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişken olan yaş için One-way anova kullanılmıştır. Ortalama ve standart sapma yönünden değerlendirme yapılmıştır. 95 güven düzeyinde istatistiksel bir anlam farkı olup olmadığı test edilmiştir. Elde edilen sigma değeri 0,05'ten küçük olan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışmada apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban ilaçlarının 3 ana etken madde grubunun ve Apiksaban 2*2,5mg, Apiksaban 2*5mg, Edoksaban 1*30mg, Edoksaban 1*60mg, Rivaroksaban 1*10mg, Rivaroksaban 1*15mg, Rivaroksaban 1*20mg alt gruplarının venöz tromboembolide kullanımının etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması yapılmaktadır.



Şekil 7. Tedavi Sürecinde Kullanılan Tedavi Şekilleri ve Hasta Sayısı

Şekil 7’de hastalar için tedavide kullanılan ilaçlar ve kaç adet hastada uygulandığı bilgisi verilmektedir. 59 hastaya Apiksaban 2*2,5mg, 79 hastaya Apiksaban 2*5mg, 4

hastaya Edoksaban 1*30mg, 17 hastaya Edoksaban 1*60mg, 10 hastaya Rivoroksaban 1*10mg, 22 hastaya Rivoroksaban 1*15mg ve 371 hastaya Rivoroksaban 1*20mg tedavi sırasında verilmiştir.

4.1.Tanımlayıcı İstatistik Bilgileri

Çalışmanın analiz kısmında ilk olarak veriler tanımlayıcı istatistik yöntemleri ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistik bilgileri ile sayısal veriler özet olarak ifade edilebilmektedir. Her bir hasta verisinin sıklıkları, ortalama değerleri, standart sapma değerleri, ortanca değerleri, en küçük ve en büyük değerleri tespit edilmiştir.

Ayrıca ANOVA ile verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması gerçekleştirilmiştir. ANOVA ile bağımsız değişkenlerin kendi aralarında nasıl etkileşime girdiklerini ve bu etkileşimlerin bağımlı değişken üzerindeki etkilerini analiz etmek için kullanılması amaçlanmıştır.

İlk olarak tüm veri setinin özellikleri Şekil 7’de verilmektedir. Tablo 14’te kullanılan ilaç tipine göre verinin sıklıkları, ortalama değerleri, standart sapma değerleri, ortanca değerleri, en küçük ve en büyük değerleri incelenmiştir. Örneğin; Rivaroksaban 1x20mg ilacı en küçük 18 ve en büyük 89 yaşında olan 371 hastaya uygulanmıştır. Hastaların yaşları ortalaması 57,87 ve standart sapma değeri 15,81 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 14. Hastaların Yaş Özellikleri

Tip		Ortalama	Standart Sapma	Ortanca Değer	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Verinin Sıklığı
Genel		55,73	15,91	57	18	89	562
İlaç Tipi	Rivaroksaban 1x20mg	57,87	15,81	61	18	89	371
	Rivaroksaban 1x15mg	64,59	13,72	70	40	83	22
	Rivaroksaban 1x10mg	52,30	16,13	47	30	79	10
	Apiksaban 2x2.5mg	48,34	14,01	48	18	82	59
	Apiksaban 2x5mg	50,16	14,91	49	23	80	79
	Edoksaban 1x60mg	51,24	15,64	49	27	72	17
	Edoksaban 1x30mg	55,25	20,56	49	38	85	4

Hastaların cinsiyet yönünden dağılımları ise Tablo 15’te verilmektedir. Hangi tip tedavinin kaç adet erkek ve kadın üzerinde uygulandığı konusunda bilgiler sunulmaktadır.

Rivaroksaban 1x20mg 158 erkek hastaya uygulanmış iken 213 kadın hastaya uygulanmıştır. Benzer şekilde tüm tedavi şekillerinin kullanıldığı erkek ve kadın sayıları analiz edilmiştir.

Tablo 15. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Tip		Erkek	Kadın
Genel		253	309
İlaç Tipi	Rivaroksaban 1x20mg	158	213
	Rivaroksaban 1x15mg	11	11
	Rivaroksaban 1x10mg	3	7
	Apiksaban 2x2.5mg	28	31
	Apiksaban 2x5mg	45	34
	Edoksaban 1x60mg	6	11
	Edoksaban 1x30mg	2	2

Hastaların Hipertansiyon (HT), Diyabet (DM) ve Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) ile ilgili detaylı bilgiler tablo 16’da verilmektedir. Çalışmaya dâhil edilen 562 hastadan 126 adedi hipertansiyona sahiptir. Buna ek olarak 98 adet diyabete sahip ve 49 adette kronik böbrek yetmezliğine sahip hasta söz konusudur. Hipertansiyona sahip 126 hastadan 101 adedine Rivaroksaban 1x20mg, 7 tanesine Rivaroksaban 1x15mg, 1 tanesine Rivaroksaban 1x10mg, 10 tanesine Apiksaban 2x2.5mg, 5 tanesine Apiksaban 2x5mg, 1’er tanede Edoksaban 1x60mg ve Edoksaban 1x30mg tedavi sırasında uygulanmıştır. Diyabete sahip 98 hastadan 70 adedine Rivaroksaban 1x20mg, 7 tanesine Rivaroksaban 1x15mg, 2 tanesine Rivaroksaban 1x10mg, 8 tanesine Apiksaban 2x2.5mg, 8 tanesine Apiksaban 2x5mg, 2 tanesine Edoksaban 1x60mg ve 1 tanesine Edoksaban 1x30mg tedavisi uygulanmıştır. Kronik böbrek yetmezliğine sahip 49 hastadan 31 tanesine Rivaroksaban 1x20mg, 11 tanesine Rivaroksaban 1x15mg, 5 tanesine Apiksaban 2x2,5mg ve 2 tanesine Edoksaban 1x30mg tedavisi uygulanmıştır.

Tablo 16. Hastaların HT, DM ve KBY Dağılımı

Tip		HT	DM	KBY
Genel		126	98	49
İlaç Tipi	Rivaroksaban 1x20mg	101	70	31
	Rivaroksaban 1x15mg	7	7	11
	Rivaroksaban 1x10mg	1	2	0
	Apiksaban 2x2.5mg	10	8	5
	Apiksaban 2x5mg	5	8	0
	Edoksaban 1x60mg	1	2	0
	Edoksaban 1x30mg	1	1	2

Bu çalışmada majör kanama, minör kanama, rekürrens ve ölüm durumları için yaş, HT, DM ve KBY durumları için detaylı bilgiler Tablo 17’de verilmektedir. 562 hastadan majör kanama gerçekleşen hasta sayısı 13, minör kanama gerçekleşen hasta sayısı 17 iken 4 hastada da hastalıkta tekrar söz konusudur. Majör kanama gerçekleşen hastaların yaş ortalaması 62,46 iken minör kanama gerçekleşen hastaların yaş ortalaması 57,35 olmuştur. Yaş ortalaması 56 olan 4 hastada ise tekrar söz konusudur. Majör kanama gerçekleşen hastalardan aynı zamanda 5 tanesi hipertansiyona sahip iken, 4 tanesi diyabet ve 1 tanesi de kronik böbrek yetmezliğine sahiptir. Aynı şekilde minör kanama gerçekleşen hastalarda ise 2 adet hipertansiyon, 4 adet diyabet ve 2 adet kronik böbrek yetmezliği söz konusudur. Rekürrens söz konusu olan 4 hastadan birinde hipertansiyon söz konusudur. Majör kanamada hatta aynı anda hipertansiyon ve diyabet olan 3 hasta söz konusudur. Bu durum minör kanamada da 2 adet olarak görülmüştür. Minör kanamada buna ek olarak 2 adet diyabet ve kronik böbrek yetmezliğinin aynı anda olduğu hasta söz konusudur. Seçilen hasta grubu içerisinde 2 adet ölümlü vaka söz konusu olmuştur. Bu hastaların yaşları 59 ve 45’tir. 59 yaşındaki kadın hasta hem hipertansiyon hem de diyabete sahiptir. Bu hasta Rivaroksaban 1*20mg kullanılırken majör kanama gerçekleşmiş olup hasta hayatını kaybetmiştir. Bir diğer hasta 45 yaşında olup erkektir. Bu hastanın ise kronik böbrek yetmezliği söz konusudur. Apiksaban 2*2,5mg kullanırken majör kanama gerçekleşmiş ve ölüm ile neticelenmiştir.

Tablo 17. Hastaların Majör Kanama, Minör Kanama, Rekürrens ve ölüm Durumlarının Analizi

Özellik		Majör	Minör	Rekürrens	Ölüm
Yaş	Ortalama	62,46	57,35	56,00	52,00
	Standart Sapma	16,01	20,93	17,26	7,00
Durum	HT	5	2	1	1
	DM	4	4	0	1
	KBY	1	2	0	1
	HT-DM	3	2	0	1
	DM-KBY	0	2	0	0

Rivaroksaban 1x20mg toplam 371 hastaya uygulanmış olup bu hastalardan 11 tanesinde majör kanama, 15 tanesinde minör kanama gerçekleşmiş iken 2 adet rekürrens durum söz konusudur. Bu ilaç 371 hastaya uygulanmış olup 11 adet majör kanama meydana gelmiş yani %2,96 oranında majör kanama, benzer şekilde %4,04 minör kanama

ve %0,54 rekürrens durum söz konusu olmuştur. Rivaroksaban 1x15mg toplam 22 hastaya uygulanmış olup 1 adet minör kanama ve rekürrens durumlar söz konusudur. %4,55'e karşılık gelmektedir. Apiksaban 2x2.5mg toplam 59 hastaya uygulanmış olup 2 adet majör kanama ve 1 adet minör kanama gerçekleşmiştir. Yani %3,39 oranında majör kanama, %1,69 oranında minör kanama gerçekleşmiştir. Apiksaban 2x5mg uygulanan bir hastada rekürrens meydana gelmiş olup %1,27 oranında meydana gelmiştir.

Tablo 18. Majör Kanama, Minör Kanama, Rekürrens ve Ölüm Durumlarının Tedavi Dağılımları

Tip Genel		Toplam	Majör 13	Minör 17	Rekürrens 4	Ölüm 2
İlaç Tipi	Rivaroksaban 1x20mg	371	11	15	2	1
	Rivaroksaban 1x15mg	22	0	1	1	0
	Rivaroksaban 1x10mg	10	0	0	0	0
	Apiksaban 2x2.5mg	59	2	1	0	1
	Apiksaban 2x5mg	79	0	0	1	0
	Edoksaban 1x60mg	17	0	0	0	0
	Edoksaban 1x30mg	4	0	0	0	0

Pulmoner tromboemboli ve derin ven trombozu aynı zamanda her ikisinin de tespit edildiği hastalara ilişkin istatistiki bilgiler Tablo 19'da verilmektedir. Toplam 330 hastada Pulmoner tromboemboli, 167 hastada derin ven trombozu ve aynı zamanda her ikisinin de görüldüğü 65 hasta söz konusudur. Ayrıca bu hastalara hangi tip tedavi uygulandığı bilgisi detaylı şekilde verilmiştir.

Tablo 19. Hastaların Pulmoner Tromboemboli (PTE) ve Derin Ven Trombozu (DVT) Dağılımları

Tip		PTE	DVT	PTE+DVT
Genel		330	167	65
İlaç Tipi	Rivaroksaban 1x20mg	293	32	46
	Rivaroksaban 1x15mg	13	5	4
	Rivaroksaban 1x10mg	9	0	1
	Apiksaban 2x2.5mg	7	46	6
	Apiksaban 2x5mg	7	67	5
	Edoksaban 1x60mg	1	13	3
	Edoksaban 1x30mg	0	4	0

Seçilen hasta grubu için hastalığın potansiyel sebepleri olarak Malignite, Trombofili, Bağ Dokusu Hastalıkları, Diğer ve provoke durumları incelenmiştir. 115 hasta malignite, 194 hasta trombofili ve 37 tanesi bağ dokusu hastalığı tespit edilmiştir. Bu hastalıklardan herhangi birine sahip olmayan ve diğer grubu (uzamış immobilitte, ortopedik cerrahi sonrası vte vb.) içine dahil edilen 11 hasta mevcuttur. Bu dört gruptan herhangi birine veya birden fazlasına dahil olan yani provoke 339 hasta söz konusudur. 8 hasta hem malignite hem de trombofili, 9 hasta hem trombofili hem de bağ dokusu malignite, 1 hasta hem malignite hem de bağ dokusu hastalığına sahiptir.

Tablo 20. Etiyolojik Sebeplerin Tedavi Gruplarına Dağılımı

Tip		Malignite	Trombofili	Bağ Dokusu	Diğer	Provoke
Genel		115	194	37	11	339
İlaç Tipi	Rivaroksaban 1x20mg	79	99	21	9	197
	Rivaroksaban 1x15mg	6	3	2	0	10
	Rivaroksaban 1x10mg	3	5	0	0	8
	Apiksaban 2x2.5mg	9	38	4	0	49
	Apiksaban 2x5mg	15	36	8	2	59
	Edoksaban 1x60mg	2	11	2	0	13
	Edoksaban 1x30mg	1	2	0	0	3

4.2. Detaylı İstatistiksel Analiz Sonuçları

İlaç tiplerinin cinsiyetle olan ilişkisi “ki-kare” testi ile test edilmesi amaçlanmıştır. Ki-kare testi, iki kategorik değişken arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmek için kullanılan bir istatistik testidir. Bu test, gözlenen frekanslar ile beklenen frekanslar arasındaki farkları değerlendirir. One-way anova ile de kullanılan ilaç grubunun yaş ile olan ilişkisi test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar detaylı bir şekilde değerlendirilmiştir.

Seçilen hasta grubunda kullanılan 7 farklı tedavi grubunda cinsiyet grubu için %95 güven düzeyinde istatistiksel bir anlam farkı olup olmadığı test edilmiştir. Başlangıç hipotezimiz ilaç türleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak ilişki yoktur kabul edilmiştir. Alternatif hipotezimiz ise ilaç türleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak ilişki vardır kabul edilmiştir. Tablo 21’de belirtildiği gibi p değeri 0,291 olarak bulunmuştur. Bu değer belirlenen güven aralığından büyük olduğu için başlangıç hipotezi kabul edilmiştir ve ki-kare testine göre tedavi grupları ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak ilişki yoktur kanısına varılmıştır. Özetle elde edilen sigma değeri 0,05’ten büyük

olduğu için ($p=0,291>0,05$) uygulanan ilaçların cinsiyet grubu açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 21. Cinsiyet Dağılımının İstatistiksel Analiz Sonuçları

İlaç Türü	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kadın	
rivaroksaban 1x20mg	158	213	371
rivaroksaban 1x15mg	11	11	22
rivaroksaban 1x10mg	3	7	10
apiksaban 2x2.5mg	45	34	79
apiksaban 2x5mg	27	32	59
edoksaban 1x60mg	7	10	17
edoksaban 1x30mg	1	3	4
Toplam	252	310	562
Chi-Square (p)	0,291		

%95 güven düzeyinde yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı test edilmiştir. One-way Anova uygulanmış olup sigma değeri 0,001'den küçük olarak elde edilmiştir (Tablo 22). Elde edilen sonuçlara göre tedavi gruplarında uygulandığı yaş grupları arasında anlamlı bir fark söz konusudur. Rivaroksaban 1x20mg ile 1*15mg ve 1*10mg arasında anlamlı bir fark söz konusu değil iken bu ilaç ile Apiksaban grubundaki iki doz içinde anlamlı bir fark söz konusudur. Bu ilaç grubu için Edoksaban grubu ile de anlamlı bir fark söz konusu değildir.

Tablo 22. Yaş Dağılımının İstatistiksel Analiz Sonuçları

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9563,61	6	1593,935	6,665	<,001
Within Groups	132730,354	555	239,154		
Total	142293,964	561			

Tablo 23'te hastaların kullandığı ilaçlara göre bir komplikasyonun gerçekleştiği durumlar için detaylı istatistiksel analiz yapılmıştır. Hastaların başvurdukları esnasında sahip oldukları hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, malignite, trombofili ve bağ dokusu durumlarının söz konusu olduğu ve provake olduğu durumların majör kanama, minör kanama, rekürrens ve ölüm durumu için ki kare testi uygulanmıştır.

Apiksaban 2*2,5mg, Apiksaban 2*5mg, Edoksaban 1*30mg, Edoksaban 1*60mg, Rivoroksaban 1*10mg, Rivoroksaban 1*15mg ve Rivoroksaban 1*20mg uygulanan hastalardan majör kanama meydana gelen tedavi grupları Rivoroksaban 1*20mg ve Apiksaban 2*2,5mg'dır. Diğer tüm özelliklere bakıldığı zaman anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Minör kanamanın gerçekleştiği üç ilaç grubu söz konusudur. Bunlar Rivoroksaban 1*20mg, Rivoroksaban 1*15mg ve Apiksaban 2*2,5mg'dır. Majör kanamaya benzer şekilde elde edilen sonuçların çoğunda ilaçların birbirinden üstün denilemez. Sadece Rivoroksaban 1*20 mg grubunda bağ dokusu hastalığı ile ilişkisi anlamlı çıkmıştır. Diğer tüm özellikler için fark söz konusu değildir.

Rekürrens durumu için ise 3 farklı ilaç grubu için analizler gerçekleştirilebilmiştir. Bunlar Rivoroksaban 1*20mg, Rivoroksaban 1*15mg ve Apiksaban 2*5mg'dır. Gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Ölüm gerçekleşen iki ilaç grubu Rivoroksaban 1*20mg ve Apiksaban 2*2,5mg'dır. Apiksaban 2*2,5mg kullanan hasta grubu için KBY durumu için anlamlı fark söz konusudur.

Özetle; majör kanama sadece iki ilaç grubunda (Rivoroksaban 1*20mg ve Apiksaban 2*2,5mg), minör kanama üç ilaç grubunda (Rivoroksaban 1*20mg, Rivoroksaban 1*15mg ve Apiksaban 2*2,5mg), rekürrens 3 farklı ilaç grubunda (Rivoroksaban 1*20mg, Rivoroksaban 1*15mg ve Apiksaban 2*5mg) ve ölüm ise sadece iki ilaç grubunda (Rivoroksaban 1*20mg ve Apiksaban 2*2,5mg) gerçekleşmiştir.

Tablo 23. Etiyolojik Sebeplerin, Komplikasyonların ve Tedavi Modalitelerinin İstatistiksel Karşılaştırmalı Analizi

	İlaç Tipi	CİNSİYET	HT	DM	KBY	MALİGNİTE	TROMBOFİLİ	BAĞ DOKUSU
Majör Kanama	Rivaroksaban 1x20mg	0,672	0,489	0,132	0,309	0,215	0,517	0,41
	Apiksaban 2x2.5mg	0,903	0,205	0,569	0,032	0,542	0,665	0,698
Minör Kanama	Rivaroksaban 1x20mg	0,39	0,217	0,431	0,809	0,604	0,233	<0,001
	Rivaroksaban 1x15mg	0,306	0,484	0,484	0,306	0,095	0,684	0,746
	Apiksaban 2x2.5mg	0,354	0,649	0,69	0,759	0,669	0,453	0,786
Rekürrens	Rivaroksaban 1x20mg	0,222	0,386	0,494	0,669	0,32	0,392	0,728
	Rivaroksaban 1x15mg	0,306	0,134	0,484	0,306	0,531	0,1	0,746
	Apiksaban 2x5mg	0,382	0,794	0,736	-	0,626	0,271	-
Ölüm	Rivaroksaban 1x20mg	0,388	0,102	0,38	0,762	0,054	0,546	0,806
	Apiksaban 2x2.5mg	0,272	0,649	0,69	<0,001	0,669	0,175	0,786

	İlaç Tipi	PROVAKE
Rekürrens	Rivaroksaban 1x20mg	0,93
	Rivaroksaban 1x15mg	0,262
	Apiksaban 2x5mg	0,558

Standart tedavi olarak kullanılan 3 farklı ilaç grubu uygulandığı hastalar ve gözlemlenen sonuçların (Majör kanama, Minör kanama, Rekürrens, Ölüm) istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 24’de verilmektedir. Elde edilen Ki-kare sonuçlarına göre ilaç tipinin etiyolojik ve demografik sebeplerden bağımsız olarak gözlemlenen sonuçlarda birbirlerine bir üstünlükleri söz konusu değildir.

Tablo 24. Standart Tedavi Ki-Kare Karşılaştırması

İlaç Tipi	Toplam Hasta	Majör	Minör	Rekürrens	Ölüm
Rivaroksaban 1x20mg	371	11	15	2	1
Apiksaban 2x5mg	79	0	0	1	0
Edoksaban 1x60mg	17	0	0	0	0
Ki-kare(p)		0,233	0,135	0,721	0,878

Azaltılmış doz tedavi olarak kullanılan 4 farklı ilaç grubu uygulandığı hastalar ve gözlemlenen sonuçların (Majör kanama, Minör kanama, Rekürrens, Ölüm) istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 25’te verilmektedir. Elde edilen Ki-kare sonuçlarına göre

ilaç tipinin etiyolojik ve demografik sebeplerden bağımsız olarak gözlemlenen sonuçlarda birbirlerine bir üstünlükleri söz konusu değildir.

Tablo 25. Azaltılmış Doz Tedavi Ki-Kare Karşılaştırması

İlaç Tipi	Toplam Hasta	Majör	Minör	Rekürrens	Ölüm
Rivaroksaban 1x15mg	22	0	1	1	0
Rivaroksaban 1x10mg	10	0	0	0	0
Apiksaban 2x2.5mg	59	2	1	0	1
Edoksaban 1x30mg	4	0	0	0	0
Ki-kare(p)		0,742	0,805	0,340	0,893

Gözlemlenen sonuçların potansiyel hastalık sebepleri ve eşlik eden hastalıklar ile karşılaştırılması ise Tablo 26’da sunulmuştur. Majör kanamada bu hastalıkların etkisinin birbirlerinden farklı olduğu söylenemez. Minör kanamada ise bağ dokusu hastalığının etkisinin olduğu sonucu çıkarılmaktadır. Ayrıca rekürrens ile neticelenen durum için de herhangi bir anlamlı farklılık söz konusu değildir. Bunlardan farklı olarak ölüm ile neticelenen durumlar için ise kronik böbrek yetmezliği için anlamlı bir farklılık çıkmıştır. Bu durumların birlikte düşünüldüğü komplikasyon gelişip gelişmeme durumuna bakıldığında zaman bağ dokusu hastalık durumu için anlamlı bir fark söz konusu iken diğer hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, malignite ve trombofili için anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 26. Gözlemlenen Komplikasyon, Eşlik Eden Hastalık ve Etiyolojik Sebeplerin İstatistiksel Analizi

Durum	HT	DT	KBY	Malignite	Trombofili	Bağ Dokusu
Majör Kanama	0,161	0,200	0,894	0,351	0,380	0,333
Minör Kanama	0,285	0,501	0,651	0,353	0,137	<0,001
Rekürrens	0,901	0,356	0,535	0,821	0,513	0,594
Ölüm	0,349	0,224	0,038	0,300	0,304	0,707
Komplikasyon	0,873	0,334	0,987	0,182	0,164	0,007

Rivaroksaban, Apiksaban ve Edoksaban’ın doz ayırımı gözetmeksizin uygulandığı hastalar ve gözlemlenen sonuçların (Majör kanama, Minör kanama, Rekürrens, Ölüm)

istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 27’de verilmektedir. Elde edilen Ki-kare sonuçlarına göre ilaç tipinin etiyolojik ve demografik sebeplerden bağımsız olarak gözlemlenen sonuçlarda birbirlerine bir üstünlükleri söz konusu değildir.

Tablo 27. Ana İlaç Gruplarının Yüzdesel ve Ki-Kare Analiz Sonuçları

İlaç Tipi	Toplam Hasta		Majör		Minör		Rekürrens		Ölüm	
Rivaroksaban	403	72%	11	2,73%	16	3,97%	3	0,74%	1	0,25%
Apiksaban	138	25%	2	1,45%	1	0,72%	1	0,72%	1	0,72%
Edoksaban	21	4%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Ki-kare(p)			0,532		0,112		0,925		0,692	

5. TARTIŞMA

Geleneksel heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler antitrombin aracılığıyla faktör Xa ve trombin üzerinde dolaylı bir etki sergiler. Bu nedenle tedavi sürecinde trombüs büyümesi ve tedavi sonlandırıldıktan sonra pıhtı oluşumu gibi sorunlara yol açabilirler. Ayrıca plazma proteinlerine bağlanmaları nedeniyle Heparin İndüklemeli Trombositopeni (HİT) komplikasyonu gelişebilir. YOAK'lar arasında rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban direkt faktör Xa'yı, dabigatran ise direkt/selektif olarak trombini inhibe eder (111).

Doğrudan etkili oral antikoagülanlar, bir dizi avantaja sahiptir. Bunlar arasında ağız yoluyla alınabilir olmaları, hızlı etki göstermeleri, kısa yarı ömürlerinin olması, sabit dozda kullanılabilmesi, laboratuvar takibine ihtiyaç duyulmaması, hasta uyumunun genellikle iyi olması, nadiren intrakraniyal kanama yapmaları ve yiyecek ve ilaçlarla etkileşimlerinin az olması yer alır (112). Ayrıca yüksek kanama riski olmayan, tedavi takibi açısından uyumlu olan düşük riskli PE veya izole DVT'si olan olgularda hastaneye yatmadan ayaktan tedavi için kullanılabilirler. Ancak bu ilaçların antidotlarının henüz yaygın olarak kullanılmaması, kısa yarı ömürlü olmaları nedeniyle bir veya iki doz atlandığında etkilerinin kaybolması, geçerliliği kanıtlanmış izlem yöntemlerinin bulunmaması, dozlara sıkı uyum gerektirmesi, ciddi karaciğer ve böbrek yetersizliği gibi özel durumlarda net doz ayarlaması ve yönetim algoritmalarının olmaması en önemli dezavantajlarıdır (112).

Venöz tromboemboli tedavisinde YOAK kullanımına dair birçok geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar genellikle bir YOAK'ların standart tedavi ile karşılaştırılmasını içerir. Rivaroksaban için yapılan çalışma EINSTEIN, apiksaban için yapılan çalışma AMPLIFY, edoksaban için yapılan çalışma ise HOKUSAI olarak bilinmektedir.

AMPLIFY çalışması akut venöz tromboembolizm tedavisinde apiksabanın sabit doz rejiminin geleneksel tedaviye kıyasla noninferiyor olduğunu ve belirgin şekilde daha az kanama ile ilişkili olduğunu göstermek amacıyla tasarlanmıştır. Bu çalışmada kullanılan Apiksaban, 7 gün boyunca günde iki kez 10 mg dozda verilen, ardından 6 ay boyunca günde iki kez 5 mg dozda verilen oral faktör Xa inhibitörüdür. AMPLIFY çalışması, çift kör olarak, akut venöz tromboembolizmi olan 5395 hastada apiksabanı (7 gün boyunca günde iki kez 10 mg, ardından 6 ay boyunca günde iki kez 5 mg) geleneksel tedaviyle (subkutan enoksaparin, ardından warfarin) karşılaştırılmış. Primer etkinlik sonucu; tekrarlayan semptomatik venöz tromboembolizm veya venöz tromboembolizme bağlı ölüm olarak belirtilmiş ve başlıca güvenlik sonuçları ise yalnızca major kanama ve major kanamaya ek olarak klinik olarak önemli olabilen non-major kanama olarak belirlenmiştir (104).

AMPLIFY çalışması veri analiz sonucu olarak, apiksaban grubundaki hastaların %2,3'ünde (2609 hastadan 59'u), geleneksel tedavi grubundaki hastaların ise %2,7'sinde (2635 hastadan 71'i) primer etkinlik sonucu meydana gelip, apiksaban geleneksel tedaviye kıyasla non-inferiyor ($P<0.001$) olarak tespit edilmiş ve her iki etki ölçüsü için (%1,80'in altında olan ilgili risk ve %3,5'lik fark için) %95 güven aralığının üst sınırları belirlenmiştir. Major kanama, apiksaban alan hastaların %0,6'sında ve geleneksel tedavi alanların %1,8'inde meydana gelip, major kanama ve klinik olarak önemli olabilen non-major kanama birleşik sonucu, apiksaban grubundaki hastaların %4,3'ünde ve geleneksel tedavi grubundaki hastaların %9,7'sinde meydana gelmiştir. Diğer advers olay oranları iki grup arasında benzer olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla, AMPLIFY çalışması sonucunda akut venöz tromboembolizmin tedavisinde apiksabanın sabit doz rejiminin geleneksel tedaviye noninferiyor olduğunu ve belirgin şekilde daha az kanama ile ilişkili olduğunun tespiti yapılmıştır (104).

Hokusai-VTE venöz tromboembolizmi olan hastalarda oral faktör Xa inhibitörü edoksabanın, warfarin yerine bir alternatif olup olamayacağını belirlemek için tasarlanmış bir çalışmadır (105).

Randomize, çift-kör, noninferiyorite olarak tasarlanan bu çalışmada, başlangıçta heparin alan akut venöz tromboembolizmi olan hastalara edoksabanı günde bir kez 60 mg dozunda veya günde bir kez 30 mg dozunda (örneğin, böbrek fonksiyonları 30 ila 50 ml/dakika veya vücut ağırlığı 60 kg'nın altında olan hastalarda), veya warfarin vermek üzere rastgele atanmışlar. Hastalar çalışma ilacını 3 ila 12 ay boyunca alıp, primer etkinlik sonucu tekrarlayan semptomatik venöz tromboembolizm olarak belirlenmiş. Başlıca güvenlik sonucu ise major veya klinik olarak önemli olabilen non-major kanama olarak kararlaştırılmış (105).

Hokusai-VTE çalışmasına dahil edilen toplamda 4921 hasta derin ven trombozu ile ve 3319 hasta akciğer embolisi ile başvurmuş. Warfarin alan hastalar arasında, terapötik aralıkta geçirilen süre %63,5 imiş. Edoxaban, primer etkinlik sonucu açısından warfarine noninferiyor ve bu sonuç, edoksaban grubundaki 130 hastada (%3,2) ve warfarin grubundaki 146 hastada (%3,5) meydana gelmiş (hazard oranı, 0.89; %95 güven aralığı [GA], 0.70 ile 1.13; Noninferiority için $P < 0.001$). Güvenlik sonucu, edoksaban grubundaki 349 hastada (%8,5) ve warfarin grubundaki 423 hastada (%10,3) meydana gelmiş (hazard oranı, 0.81; %95 GA, 0.71 ile 0.94; Üstünlük için $P = 0.004$). İki grup arasındaki diğer advers olay oranları benzer olarak tespit edilmiş. Pulmoner embolizmi olan toplam 938 hastada sağ ventriküler disfonksiyon, N-terminal pro-beyin natriüretik peptid düzeylerinin ölçümü ile değerlendirilip; bu alt grupta tekrarlayan venöz tromboembolizm oranı, edoksaban grubunda %3,3 ve warfarin grubunda %6,2 imiş (hazard oranı, 0.52; %95 GA, 0.28 ile 0.98) (105).

Hokusai-VTE çalışmasında dahil edilen hastaların elde edilen verileri değerlendirildiğinde sonuç olarak heparin ile başlangıç tedavisini takiben günde bir kez edoksaban verilmesi, venöz tromboembolizmi olan geniş bir hasta yelpazesinde, özellikle şiddetli pulmoner embolizmi olan hastalarda yüksek kaliteli standart tedaviye noninferiyor olarak tespit edilmiş ve belirgin şekilde daha az kanamaya neden olduğu saptanmıştır (105).

EINSTEIN çalışması pulmoner emboli ve derin ven trombozu başlıkları altında iki ayrı çalışma olarak tasarlanmış. Ayrı ayrı tasarlanan bu iki alt çalışmada Oral faktör Xa inhibitörü olan rivaroksabanın sabit doz rejimi ile warfarinin etkinlik ve güvenilirliği karşılaştırılmış (113).

Akut, semptomatik DVT'li hastalarda, oral rivaroksabanın (3 hafta boyunca günde iki kez 15 mg, ardından günlük bir kez 20 mg) subkutan enoksaparin ve vitamin K antagonistini (ya warfarin ya da asenokumarol) 3, 6 veya 12 ay boyunca karşılaştırıldığı açık etiketli, randomize, olaya dayalı, noninferiyorite çalışması yapılmış. Aynı zamanda, venöz tromboembolizmi tedavisi için 6 ila 12 ay tamamlanmış olan hastalarda, rivaroksabanın tek başına (günde bir kez 20 mg) plasebo ile 6 veya 12 ay olarak karşılaştırıldığı çift kör, randomize, olaya dayalı üstünlük çalışması yapılmış. Her iki çalışmanın birincil etkinlik sonucu tekrarlayan venöz tromboembolizm olarak belirlenmiş ve başlıca güvenlik sonucu ise başlangıç tedavisi çalışmasında major kanama veya klinik olarak önemli olabilen non-major kanama, devam tedavisi çalışmasında ise major kanama olarak kabul edilmiştir (113).

Akut DVT için yapılan EINSTEIN rivaroksaban çalışması, içerdiği 3449 hasta: 1731'i rivaroksaban ve 1718'i enoksaparin artı bir vitamin K antagonist verilen hastalarmış. Rivaroksaban, birincil sonuç açısından noninferiyor etkinliğe sahip (36 olay [%2,1] rivaroksaban grubunda, enoksaparin-vitamin K antagonist grubunda 51 olay [%3,0]; tehlike oranı, 0.68; %95 güven aralığı [GA], 0.44 ile 1.04; $P<0.001$). Başlıca güvenlik sonucu her iki grupta da hastaların %8,1'inde meydana gelmiş. Devam tedavisi çalışması, rivaroksaban grubunda 602 hasta ve plasebo grubunda 594 hasta içerir ve rivaroksaban üstün etkinliğe sahip olarak tespit edilmiş (8 olay [%1,3] rivaroksaban, plasebo ile 42 olay [%7,1]; tehlike oranı, 0.18; %95 GA, 0.09 ile 0.39; $P<0.001$). Rivaroksaban grubunda dört hasta nonfatal major kanama yaşamış (%0,7), plasebo grubunda ise hiçbiri olmamış ($P = 0.11$) (113).

EINSTEIN Rivaroksaban çalışmasının bu alt grup verilerinde venöz trombozun kısa ve uzun süreli tedavisinde basit, tek ilaçlı bir yaklaşım sunup antikoagülasyonun yarar-risk profiline katkıda bulunabileceği yorumu yapılmış (113).

EINSTEIN Rivaroksaban akut semptomatik pulmoner embolizmi olan veya olmayan 4832 hastayı içeren randomize, açık etiketli, olay odaklı, noninferiority bir denemede, rivaroksabanı (3 hafta boyunca günde iki kez 15 mg, ardından günde bir kez 20 mg) enoksaparin takip eden ve ayarlanmış dozda bir vitamin K antagonist ile 3, 6 veya 12 ay boyunca karşılaştıran bir alt grup çalışması mevcut olup primer etkinlik sonucu semptomatik tekrarlayan venöz tromboembolizm olarak ayarlanmış. Başlıca güvenlik sonucu major veya klinik olarak önemli olabilen non-major kanamamış (113).

Yapılan bu alt grup çalışmada rivaroksaban, primer etkinlik sonucu için standart tedaviye noninferior olup (noninferiority marjı, 2.0; $P = 0.003$); rivaroksaban grubunda 50 olay (%2,1) ve standart tedavi grubunda 44 olay (%1,8) (hazard oranı, 1.12; %95 güven aralığı [GA], 0.75 ile 1.68) olarak saptanmış. Başlıca güvenlik sonucu, rivaroksaban grubundaki hastaların %10,3'ünde ve standart tedavi grubundaki hastaların %11,4'ünde meydana gelmiş (hazard oranı, 0.90; %95 GA, 0.76 ile 1.07; $P = 0.23$). Major kanama, rivaroksaban grubundaki 26 hastada (%1,1) ve standart tedavi grubundaki 52 hastada (%2,2) gözlemlenmiş (hazard oranı, 0.49; %95 GA, 0.31 ile 0.79; $P = 0.003$). İki grup arasındaki diğer advers olay oranları benzer olarak tespit edilmiş (113).

EINSTEIN çalışmasının pulmoner emboli tarafında sabit doz rejimi olan rivaroksaban tek başına, pulmoner embolizmin başlangıç ve uzun vadeli tedavisi için standart tedaviye noninferior ve potansiyel olarak iyileştirilmiş bir fayda-risk profiline sahip olarak bulunmuş (113).

Yapılan çoğu meta-analiz veya alt grup çalışmasının da temelini bu çalışmalar oluşturmuştur. Bu yapılan çalışmalar arasında YOAK ilaçlarının kıyaslamaları da vardır. Ancak, bu çalışmaların meta-analizlerinde, YOAK ilaçlarının birbirleriyle dolaylı olarak karşılaştırılması yapılmıştır. Ne var ki, normal klinik kullanımda gerçek hayat verilerini sunan ve apiksaban, rivaroksaban, edoksaban etken maddelerinin doğrudan birbiriyle karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, klinik kullanımda bu üç ilacın etkinlik ve güvenliklerini karşılaştırmak amacıyla bu çalışma organize edilmiştir.

01.06.2018-01.06.2023 tarihleri arasında hastanemize pulmoner tromboemboli ve/veya derin ven trombozu tedavisi için gelen 563 hasta dahil edilmiş olup 59 hastaya Apiksaban 2*2,5mg, 79 hastaya Apiksaban 2*5mg, 4 hastaya Edoksaban 1*30mg, 17 hastaya Edoksaban 1*60mg, 10 hastaya Rivoroksaban 1*10mg, 22 hastaya Rivoroksaban 1*15mg ve 371 hastaya Rivoroksaban 1*20mg tedavisi verilmiştir.

Yapılan AMPLIFY çalışmasında konvansiyonel tedaviyle kıyaslanan apiksaban grubun yaş ortalaması $57,2 \pm 16,0$ olarak tespit edilmiş olup (104), bizim çalışmamızda apiksaban 2*2,5 mg grubunda $48,34 \pm 14,01$ apiksaban 2*5 mg grubunda $50,16 \pm 14,91$ olarak tespit edildi. Yapılan EINSTEIN çalışmasında konvansiyonel tedaviyle kıyaslanan rivaroksaban grubunun yaş ortalaması $55,8 \pm 16,4$ olarak tespit edilmiş olup (113), bizim çalışmamızda rivaroksaban 1*20 mg grubunda $57,87 \pm 15,81$ rivaroksaban 1*15 mg grubunda $64,59 \pm 13,72$ rivaroksaban 1*10 mg grubunda $52,30 \pm 16,13$ olarak tespit edildi. Yapılan HOKUSAI çalışmasında konvansiyonel tedaviyle kıyaslanan edoksaban grubun yaş ortalaması $55,7 \pm 16,3$ olarak tespit edilmiş olup (105), bizim çalışmamızda edoksaban 1*60 mg grubunda $51,24 \pm 15,64$ edoksaban 1*30 mg grubunda $55,25 \pm 20,56$ olarak tespit edildi. Bu çalışmaya dahil edilen apiksaban grubunun hem AMPLIFY çalışmasına hem de çalışmaya dahil edilen tüm gruplara kıyasla daha genç olduğu dikkat çekmektedir. Rivaroksaban 1x20mg ile 1*15mg ve 1*10mg arasında anlamlı bir fark söz konusu değil iken bu ilaç ile Apiksaban grubundaki iki doz içinde anlamlı bir fark söz konusudur. Bu ilaç grubu için Edoksaban grubu ile de anlamlı bir fark söz konusu değildir.

Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda rivaroksaban 1*20/15/10 mg, apiksaban 2*5/2,5mg ve edoksaban 1*60/30 mg olarak belirlenen 7 alt grupta sırasıyla erkek cinsiyet dağılımları rivaroksaban gruplarında %42,6/50/30 apiksaban gruplarında %45,8/57 edoksaban gruplarında %41,2/25 olarak tespit edildi. EINSTEIN çalışmasında rivaroksaban erkek cinsiyet dağılımı çalışmamıza dahil edilen gruplardan farklı dağılıma sahip olarak %57,4 hesaplanmış (113). AMPLIFY çalışmasında apiksaban erkek cinsiyet dağılımı apiksaban 2*5 mg grubu ile farklı diğer grubu ile benzer şekilde %58,3 olarak tespit edilmiş (104). HOKUSAI çalışmasında erkek cinsiyet dağılımı her iki gruptan farklı %57,3 olarak gösterilmiştir (105). Yapılan istatistiki çalışmada elde edilen sigma değeri 0,05'ten büyük olduğu için ($p=0,291 > 0,05$) uygulanan ilaçların cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Her ne kadar cinsiyet dağılımı diğer

çalışmalarla genel olarak yüzdesel farklılık gösterse de ilaç grupları dağılımı açısından anlamlı bir ilişkisi tespit edilememiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak; cinsiyet dağılımı, ilaç grupları ve komplikasyonlar arası analiz yapılmış olup yine anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu analiz minör kanama, majör kanama, rekürrens ve ölüm olarak teker teker değerlendirilmiştir, lakin komplikasyon gelişmeyen al gruplarda anlamlı bir analiz yapılamamıştır.

Çalışmaya katılan 562 hastadan 126'sı hipertansiyona sahiptir. Hipertansiyon, antikoagülasyon tedavisi sırasında kanama için kabul edilmiş değiştirilebilir bir risk faktörüdür (114). Hipertansiyonlu 126 hastanın 101'ine Rivaroksaban 1x20mg, 7'sine Rivaroksaban 1x15mg, 1'ine Rivaroksaban 1x10mg, 10'una Apiksaban 2x2.5mg, 5'ine Apiksaban 2x5mg, 1'erine Edoksaban 1x60mg ve Edoksaban 1x30mg tedavisi uygulanmıştır. Hipertansiyon hasta grubu ilaç ve doz bağımsız olarak minör kanama, majör kanama, rekürrens ve ölüm olarak komplikasyonları incelenmiş olup birbirleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Minör kanama, majör kanama, rekürrens, ölüm görülen ilaç gruplarında ilaç ve doz bağımlı olarak yapılan istatistik çalışmasında yine anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu elde edilen sonuçlarla hipertansiyon hastalarında apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban arasına güvenilirlik ve etkinlik anlamında bir üstünlük yoktur denilebilir.

Diyabete sahip 98 hastadan 70 adedine Rivaroksaban 1x20mg, 7 tanesine Rivaroksaban 1x15mg, 2 tanesine Rivaroksaban 1x10mg, 8 tanesine Apiksaban 2x2.5mg, 8 tanesine Apiksaban 2x5mg, 2 tanesine Edoksaban 1x60mg ve 1 tanesine Edoksaban 1x30mg tedavisi uygulanmıştır. Birçok çalışma, DM'li hastalarda hiperglisemi ve insulin direncinin vasküler endotel hücre hasarına ve artmış trombosit agregasyonuna yol açabileceğini göstermiştir (115). Öte yandan, DM'li hastalar genellikle anormal pıhtılaşma ve fibrinoliz sistemlerine sahiptir ve pıhtılaşma faktörleri IX, XI, XII, fibrinojen, protrombin, plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve trombin-aktivatör inhibitör-1'in yüksek seviyelerine sahiptir. Bu da hastalarda hiperkoagulabl duruma yol açar (116). Diyabet hasta grubu ilaç ve doz bağımsız olarak minör kanama, majör kanama, rekürrens ve ölüm olarak incelenmiş olup birbirleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Minör kanama, majör kanama, rekürrens, ölüm görülen ilaç gruplarında ilaç ve doz bağımlı olarak yapılan istatistik çalışmasında yine anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu

elde edilen sonuçlarla diyabet hastalarında apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban arasına güvenilirlik ve etkinlik anlamında bir üstünlük yoktur denilebilir.

Kronik böbrek yetmezliğine sahip 49 hastadan 31 tanesine Rivaroksaban 1x20mg, 11 tanesine Rivaroksaban 1x15mg, 5 tanesine Apiksaban 2x2.5mg ve 2 tanesine Edoksaban 1x30mg tedavisi uygulanmıştır. Kronik böbrek yetmezliği ilaç ve doz bağımsız olarak minör kanama, majör kanama, rekürrens ve ölüm olarak incelenmiş olup ölüm hariç diğer komplikasyonlarla anlamlı bir ilişkisi tespit edilememiştir. Kronik böbrek yetmezliği ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,038$). Kronik böbrek yetmezliğinin kanamaya meyil oluşturduğu ve bu hastalarda antikoagülan ajanların dikkatli kullanılması gerektiği bilinmektedir (117). Minör kanama, majör kanama, rekürrens görülen ilaç gruplarında ilaç ve doz bağımlı olarak yapılan istatistik çalışmasında yine anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Kronik böbrek yetmezliğine sahip hasta grubunda ilaç ve doz bağımlı olarak yapılan istatistik çalışmasında apiksaban 2*2,5 mg grubunda kanamaya bağlı ölüm ile arasından anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$). Bu elde edilen sonuçlarla kronik böbrek yetmezliğine sahip hastalarda apiksaban 2*2,5 mg ile her ne kadar anlamlı bir ilişki var gibi gözükse de yapılan analizler detaylı olarak yorumlandığında gerçekleşen komplikasyonun apiksaban 2*2,5 mg'dan bağımsız olarak kronik böbrek yetmezliğinden kaynaklı olduğu görülmektedir. Bu bağlamda bakıldığında doz ve ajanlar arasında güvenilirlik ve etkinlik anlamında bir üstünlük yoktur. Bizim elde ettiğimiz bu sonuca karşılık literatürde apiksabanın; dabigatran ve edoksaban ile karşılaştırıldığında majör kanama için önemli ölçüde daha güvenli olduğunu doğrulayan çalışmalar mevcuttur (107,118). Apiksaban 2*2,5 mg grubunda ölüm meydana gelen bu hastanın yapılan görüntülemesinde anterior kommunikan arter anevrizması saptanmış ve buna bağlı olarak yaygın subaraknoid kanamaya ikincil hayatını kaybettiği belirlenmiştir. VTE'li hastalarda majör kanamanın sadece klinik sonuçları olmayan masum bir olay olmadığını, aksine artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilendirildiğini gösteren ve giderek artan kanıtlar bulunmaktadır (119,120). Yapılan çalışmalar, bizim çalışmamıza kıyasla, genel olarak apiksabanın diğer YOAK'lara kıyasla daha güvenli olduğu yönündedir.

VTE etiolojisiinde birçok sınıflama ve etken mevcuttur. Çeşitli yayınlarda farklı sınıflamalar (genetik, edinsel, değiştirilebilir, değiştirilemez vb.) yapılmış ve hastalar bu subgruplar altında toplanmıştır. Bizim tasarlamış olduğumuz bu çalışmada hastaları trombofili, malignite, bağ dokusu hastalıkları ve diğer olarak grupladık. Diğer grubu içerisinde ortopedik cerrahi geçirmek, serebral sebeplere bağlı immobil olmak, uzun süreli seyahat öyküsüne sahip olmak gibi değiştirilebilir sebepleri dahil ettik. Sebebi tespit edilip bu dört gruptan birine veya birden fazlasına dahil olan hastaları provoke olarak kabul ettik. Bu dört gruptan herhangi birine dahil olamayanları ise unprovoked olarak kabul ettik. 115 hastada malignite, 194 hastada trombofili ve 37 hastada bağ dokusu hastalığı tespit edilmiştir. Bu hastalıklardan herhangi birine sahip olmayıp diğer grubuna dahil edilen 11 hasta söz konusudur. Bu hastalıklardan herhangi birine sahip olan yani provoke 339 hasta söz konusudur. 8 hasta hem malignite hem trombofili, 9 hasta hem trombofili hem bağ dokusu malignite, 1 hasta hem malignite hem bağ dokusu hastalığına sahiptir. İlaç grupları ve dozlarından bağımsız olarak trombofili, malignite ve bağ dokusu hastalığının; minör kanama, majör kanama, rekürrens ve ölüm ile doğrudan ilişkisi çalışıldı. Elde edilen analizde bağ dokusunun minör kanama ile ilişkili olduğu tespit edildi ($p<0,001$). İlaç grupları ve dozlarına bağımlı olarak trombofili, malignite ve bağ dokusu hastalığının; minör kanama, majör kanama, rekürrens ve ölüm ile doğrudan ilişkisi çalışıldı. Bu analiz neticesinde rivaroksaban 1*20 mg grubunda bağ dokusu hastalığına sahip hastalarda minör kanama ile anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Bu elde edilen sonuçlar neticesinde bağ dokusu hastalığına sahip hastalarda her ne kadar rivaroksaban 1*20 mg kullanmak riskli gibi gözükse de veriler detaylı yorumlandığında ilaç gruplarında apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban arasında güvenilirlik ve etkinlik anlamında bir üstünlük yoktur denilebilir. Çünkü minör kanama ile bağ dokusu hastalığının direk ilişkisi ($p<0,001$) olup rivaroksaban 1*20 mg kullanımının doğrudan anlamlı bir ilişkisi yoktur ($p=0,135$). Raskob ve arkadaşları ile Young ve arkadaşları, sırasıyla edoksaban ve rivaroksaban kullanan gastrointestinal malignite hastalarında daha yüksek majör kanama riski bildirdi. Raskob ve ekibinin kanama yeri alt analizleri, edoksabanın gastrointestinal sistem üzerinde doğrudan etkilere sahip olabileceğini gösterdi (108). Bununla birlikte, Agnelli ve ekibi, apiksaban kullanan gastrointestinal kanserli hastalarda ek kanama riski bulmadı (104). Ancak yazarlar, kanama sonuçlarının analizinin önceden belirlenmiş bir son nokta olmadığını kabul ettiler. Bu bilgilere kıyasla

bizim ilaç gruplarımız arasında malignite ve komplikasyonlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Palareti G ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir yayında provake VTE gelişen hastaların rekürrens riski daha yüksek olarak belirtilmişti (106). Yine bu çalışma içinde yapılan analizde provake VTE gelişen hastalarda tedavi grupları karşılaştırıldığında rekürrens için doğrudan anlamlı bir farklılık gözlenmedi. İlaçlar arasında anlamlı bir üstünlük saptanmadı.

Yapılan bu çalışmanın ana amacı olan apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban ilaçlarının doğrudan verilerine baktığımızda; 563 hasta dahil edilmiş olup 59 hastaya Apiksaban 2*2,5mg, 79 hastaya Apiksaban 2*5mg, 4 hastaya Edoksaban 1*30mg, 17 hastaya Edoksaban 1*60mg, 10 hastaya Rivoroksaban 1*10mg, 22 hastaya Rivoroksaban 1*15mg ve 371 hastaya Rivoroksaban 1*20mg tedavisi verildi. Bu 7 ayrı tedavi grubu standart doz tedavi ve azaltılmış doz tedavi grubu olarak ayrı ayrı gruplanarak birbirleri arasında etiyoloji, eşlik eden hastalık, cinsiyet, yaş, tromboembolik olayın bölgesinden bağımsız olarak minör kanama, majör kanama, rekürrens ve ölüm ile doğrudan ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirildi. YOAK'ların göreceli etkinliği ve güvenliğiyle ilgili olarak, literatürde yapılan bir Ağ Meta-Analizi, YOAK'ların VTE veya VTE ile ilişkili ölüm ve tüm nedenlere bağlı mortalitede benzer bir azalma göstermesine rağmen, başlangıç/uzun süreli tedavi için majör veya klinik olarak anlamlı olmayan majör kanama açısından apiksabanın diğer tüm YOAK'lara kıyasla önemli ölçüde daha etkili olduğunu göstermektedir (118). Başlangıçta parenteral antikoagülasyon gerektiren YOAK'lar için, en iyi sonuçların elde edildiği bir çalışmada, tekrarlayan VTE ve DVT'yi önlemede daha az etkili olduklarını gösterdi (121). Fakat bizim elde ettiğimiz verilerde literatürden farklı olarak minör kanama, majör kanama, rekürrens ve ölüm açısından standart doz tedavi grupları, azaltılmış doz tedavi grupları ve doz bağımsız ana etken madde tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Mantha, S. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir dolaylı karşılaştırma, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban arasında tekrarlayan VTE'yi (VTE kaynaklı ölüm dahil) önleme etkinliği açısından bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak anlamlı bir fark göstermemektedir (107).

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda yapılan istatistikler neticesinde Diyabet, Hipertansiyon, Malignite, Trombofili, Yaş, Cinsiyet ve Provoke durumlarına bağlı değişkenler değerlendirildiğinde 3 ana ilaç grubu ve alt gruplar arasından anlamlı bir güvenilirlik farkı gözlenmemiştir.

Apiksaban alt grupları tasarlanan evrene kıyasla genç olup bu evrende apiksaban 2*2,5 mg alt grubunda ölüm meydana gelmiştir. Bu ölüm meydana gelen hasta irdelendiğinde hastanın altta yatan anterior kommunikan arter anevrizması saptanmış ve buna bağlı olarak yaygın subaraknoid kanamaya ikincil hayatını kaybettiği belirlenmiştir. Yine aynı hastanın kronik böbrek yetmezliğine sahip olduğu tespit edilmiş olup apiksaban 2*2,5mg alt grubunda kronik böbrek yetmezliğine sahip olmak ölümle anlamlı ilişkisi tespit edilmesine karşın kronik böbrek yetmezliği ile ölüm arasında anlamlı bir ilişki vardır. Bu durum dikkate alındığında gerçekleşen ölümün apiksaban 2*2,5 mg kaynaklı değil kronik böbrek yetmezliğine ve anterior kommunikan arter anevrizmasına ikincil gerçekleştiği tespit edilmiştir.

Yine benzer şekilde bağ dokusu hastalıkları değerlendirildiğinde rivaroksaban 1*20 mg alt grubunda minör kanama için anlamlı bir fark tespit edilmesine rağmen bağ dokusu hastalıklarının minör kanama ile doğrudan ilişkisi mevcuttur. Bu bağlamda Rivaroksaban 1*20 mg Bağ Dokusu Hastalığına sahip hastalarda minör kanama açısından güvensiz olarak değerlendirilemez.

Sonuç olarak çalışmamızda apiksaban, edoksaban ve rivaroksaban gruplarında tüm istatistiksel veriler detaylıca yorumlandığında minör kanama, majör kanama, rekürens ve ölüm açısından üstünlük tespit edilmemiştir.



7. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın ana kısıtlılığı tek merkez ve retrospektif oluşudur. Hasta sayısının az olması, yerel sigorta kapsamında ilaç geri ödeme yetersizliği, olumsuz sosyoekonomik durum, homojen olmayan bir popülasyon ve hasta özelliklerinin farklılıklar göstermesi çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır. Aynı zamanda klinik uygulama farklılıkları, yeter hasta sayılarının azlığı, edoksaban molekülünün piyasaya geç girişi gibi farklı etmenler nedeniyle uygun hasta toplanma zorluğu yaşanmıştır. Özellikle edoksaban grubundaki hasta sayısının az olması, bu ilaç grubundaki komplikasyon oranlarını çok düşük seviyede göstermiştir.



8. KAYNAKLAR

1. Cushman, M. (2007, April). Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. In *Seminars in hematology* (Vol. 44, No. 2, pp. 62-69). WB Saunders.
2. Rosendaal, FR (1999). Venous thrombosis: a multi-causal disease. *Lancet* , 353 (9159), 1167-1173.
3. Wendelboe, AM, McCumber, M., Hylek, EM, Buller, H., Weitz, JI, Raskob, G., ... and Ozaki, Y. (2015). Global public awareness of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Hemostasis* , 13 (8), 1365-1371
4. Klemen, N. D., Feingold, P. L., Hashimoto, B., Wang, M., Kleyman, S., Brackett, A., ... & Pei, K. Y. (2020). Mortality risk associated with venous thromboembolism: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *The Lancet Haematology*, 7(8), e583-e593.
5. McLachlin, J. (1954). Factors inducing venous thrombosis. *Surgery, gynecology and obstetrics* , 98 (1), 96-102.
6. Sevitt, S. (1974). Structure and growth of valve pocket thrombi in femoral veins. *Journal of clinical pathology* , 27 (7), 517.
7. Lund, F., Diener, L. and Ericsson, JL (1969). Postmortem intraosseous phlebography as an aid in the study of venous thromboembolism: with application on a geriatric client. *Angiology* , 20 (3), 155-176.
8. Aird, W. C. (2007). Vascular bed-specific thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5, 283-291.
9. Lane, DA and Grant, PJ (2000). Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood, Journal of the American Society of Hematology* , 95 (5), 1517-1532.
10. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S.
11. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous

- thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738.
12. Othieno R, Okpo E, Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD003076.
 13. Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism with new anticoagulant agents. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1941-55.).
 14. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Moia M, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Tosetto A, Tripodi A, Siragusa S, Manotti C. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. *J Thromb Haemost* 2012;10:1979–87.
 15. Tahir F, Riaz H, Riaz T, Badshah MB, Riaz IB, Hamza A, Mohiuddin H. The new oral anticoagulants and the phase 3 clinical trials – a systematic review of the literature. *Thromb J* 2013;11:18.
 16. Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Olesen JB, Gislason GH, Arevalo LC. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared to warfarin for extended treatment of venous thromboembolism -a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2015;136:732–8.
 17. Saha, P., Humphries, J., Modarai, B., Mattock, K., Waltham, M., Evans, C. E., ... & Smith, A. (2011). Leukocytes and the natural history of deep vein thrombosis: current concepts and future directions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 31(3), 506-512.
 18. Koupenova, M., Kehrel, B. E., Corkrey, H. A., & Freedman, J. E. (2017). Thrombosis and platelets: an update. *European heart journal*, 38(11), 785-791.
 19. Esmon, C. T., & Esmon, N. L. (2011). The link between vascular features and thrombosis. *Annual review of physiology*, 73, 503-514.
 20. Giesen, P. L., Rauch, U., Bohrmann, B., Kling, D., Roqué, M., Fallon, J. T., ... & Nemerson, Y. (1999). Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(5), 2311-2315.
 21. Rosing, J., Hoekema, L., Nicolaes, GA, Thomassen, MCL, Hemker, HC, Varadi, K., ... and Tans, G. (1995). Effects of protein S and factor Xa on peptide bond

- cleavages during inactivation of factor Va and factor VaR506Q by activated protein C. *Journal of Biological Chemistry* , 270 (46), 27852-27858.
22. Lindner, DJ, Edwards, JM, Phinney, ES, Taylor Jr, LM and Porter, JM (1986). Long-term hemodynamic and clinical sequelae of lower extremity deep vein thrombosis. *Journal of vascular surgery* , 4 (5), 436-442.
 23. Anderson Jr, F. A., & Wheeler, H. B. (1995). Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. *Clinics in chest medicine*, 16(2), 235-251.
 24. Turpie, AG, Chin, BS and Lip, GY (2002). Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features and prevention. *Bmj* , 325 (7369), 887-890.
 25. Anderson, F. A., Wheeler, H. B., Goldberg, R. J., Hosmer, D. W., Patwardhan, N. A., Jovanovic, B., ... & Dalen, J. E. (1991). A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Archives of internal medicine*, 151(5), 933-938.
 26. Barco, S., Mahmoudpour, S. H., Valerio, L., Klok, F. A., Münzel, T., Middeldorp, S., ... & Konstantinides, S. V. (2020). Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(3), 277-287.
 27. Huang, W., Goldberg, R. J., Anderson, F. A., Kiefe, C. I., & Spencer, F. A. (2014). Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *The American journal of medicine*, 127(9), 829-839.
 28. Cushman, M., Tsai, A. W., White, R. H., Heckbert, S. R., Rosamond, W. D., Enright, P., & Folsom, A. R. (2004). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*, 117(1), 19-25.
 29. Heit, J. A. (2012). Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *American journal of hematology*, 87(S1), S63-S67.
 30. Revel-Vilk, S., Rand, M. L., & Israels, S. J. (2013). Primary and secondary hemostasis, regulators of coagulation, and fibrinolysis: Understanding the basics. *SickKids Handbook of Pediatric Thrombosis and Hemostasis*, 5-13.

31. Favaloro, E. J., & Lippi, G. (2018). On the complexity of hemostasis and the need for harmonization of test practice. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 56(10), 1568-1574.
32. Müller, F., & Renné, T. (2011). Platelet polyphosphates: the nexus of primary and secondary hemostasis. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 71(2), 82-86.
33. Hiller, E. (2007). Basic principles of hemostasis. In *Modern Hematology: Biology and Clinical Management* (pp. 327-345). Totowa, NJ: Humana Press.
34. Mackman, N., Tilley, R. E., & Key, N. S. (2007). Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 27(8), 1687-1693.
35. Lasne, D., Jude, B., & Susen, S. (2006). From normal to pathological hemostasis. *Canadian journal of anaesthesia= Journal canadien d'anesthésie*, 53(6 Suppl), S2-11.
36. Owens III, A. P., & Mackman, N. (2010). Tissue factor and thrombosis: The clot starts here. *Thrombosis and haemostasis*, 104(09), 432-439.
37. Hall, J. E., & Hall, M. E. (2020). *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. Elsevier Health Sciences.
38. Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2014). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*. Elsevier health sciences.
39. Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian journal of anaesthesia*, 58(5), 515.
40. Cohn, D. M., Roshani, S., & Middeldorp, S. (2007, September). Thrombophilia and venous thromboembolism: implications for testing. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (Vol. 33, No. 06, pp. 573-581). Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA..
41. Motykie, G. D., Zebala, L. P., Caprini, J. A., Lee, C. E., Arcelus, J. I., Reyna, J. J., & Cohen, E. B. (2000). A guide to venous thromboembolism risk factor assessment. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 9, 253-262.

42. Lane, A. D., Mannucci, P. M., Bauer, A. K., Bertina, R. M., Bochkov, P. N., Boulyjenkov, V., ... & Dirven, R. J. (2001). Risk factors in venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*, 86(01), 395-403.
43. Zhu, T., Martinez, I., & Emmerich, J. (2009). Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 29(3), 298-310.
44. Alsheef, M. A., Alabbad, A. M., Albassam, R. A., Alarfaj, R. M., Zaidi, A. R. Z., Al-Arfaj, O., & Abu-Shaheen, A. (2020). Pregnancy and venous thromboembolism: risk factors, trends, management, and mortality. *BioMed research international*, 2020.
45. Berg, C. J., Chang, J., Elam-Evans, L., Flowers, L., Herndon, J., Seed, K. A., & Syverson, C. J. (2003). Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999.
46. Hunt, B. J. (2008). Venous thromboembolism: mechanisms, treatment, and public awareness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28, 398-399.
47. Robertson, L., Wu, O., Langhorne, P., Twaddle, S., Clark, P., Lowe, G. D. O., ... & Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. (2006). Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British journal of haematology*, 132(2), 171-196.
48. Johnson, S. A., Eleazer, G. P., & Rondina, M. T. (2016). Pathogenesis, diagnosis, and treatment of venous thromboembolism in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(9), 1869-1878.
49. Khan, S., & Dickerman, J. D. (2006). Hereditary thrombophilia. *Thrombosis journal*, 4(1), 1-17.
50. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 12;167(3):282-9.
51. Miyakis, S., Lockshin, M. D., Atsumi, T., Branch, D. W., Brey, R. L., Cervera, R. H. W. M., ... & Krilis, S. A. (2006). International consensus statement on an update

- of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis*, 4(2), 295-306.
52. Roubey, R. A. (2000). Antiphospholipid syndrome: antibodies and antigens. *Current Opinion in Hematology*, 7(5), 316-320.
 53. Farmer-Boatwright, M. K., & Roubey, R. A. (2009). Venous thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 29(3), 321-325.
 54. Hotoleanu, C. (2020). Association between obesity and venous thromboembolism. *Medicine and pharmacy reports*, 93(2), 162.
 55. Papa, N. D., Guidali, L., Sala, A., Buccellati, C., Khamashta, M. A., Ichikawa, K., ... & Meroni, P. L. (1997). Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. Human polyclonal and monoclonal anti- β 2-glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent β 2-glycoprotein I and induce endothelial activation. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 40(3), 551-561.
 56. Lee CH, Lin TC, Cheng CL, Lin LJ, Yang CY, Kao Yang YH. The incidence of symptomatic venous thromboembolism following hip fractures with or without surgery in Taiwan. *Clin Trials Reg Science Cardiol*. 2015;12:6-11. doi: 10.1016/j.ctrsc.2015.10.001.
 57. Gould, M. K., Garcia, D. A., Wren, S. M., Karanicolas, P. J., Arcelus, J. I., Heit, J. A., & Samama, C. M. (2012). Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141(2), e227S-e277S.
 58. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma*. 2008;64(5):1211-1217; discussion 1217. doi: 10.1097/TA.0b013e318169cd3c.
 59. Rinde LB, Smabrekke B, Mathiesen EB, et al. Ischemic stroke and risk of venous thromboembolism in the general population: the Tromso Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11):e004311. doi: 10.1161/JAHA.116.004311.

60. Philbrick, J. T., Shumate, R., Siadaty, M. S., & Becker, D. M. (2007). Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of general internal medicine*, 22, 107-114.
61. Eisenberger, A., & Westhoff, C. (2014). Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 142, 76-82.
62. Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*, 7(6), e438-e440.
63. Silverstein, MD, Heit, JA, Mohr, DN, Petterson, TM, O'Fallon, WM ve Melton, LJ (1998). Derin ven trombozu ve pulmoner emboli görölme sıklığındaki eğilimler: 25 yıllık nüfusa dayalı bir çalışma. *Dahiliye arşivleri* , 158 (6), 585-593.
64. Line, B. R. (2001, April). Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 31, No. 2, pp. 90-101). WB Saunders.
65. Navarrete, S., Solar, C., Tapia, R., Pereira, J., Fuentes, E., & Palomo, I. (2023). Pathophysiology of deep vein thrombosis. *Clinical and Experimental Medicine*, 23(3), 645-654.
66. Merli, G. J. (2006). Pathophysiology of venous thrombosis, thrombophilia, and the diagnosis of deep vein thrombosis–pulmonary embolism in the elderly. *Clinics in geriatric medicine*, 22(1), 75-92.
67. Bozkurt, AK, Akay, HT, Çalkavur, İ. T., Şırlak, M., Balkanay, OO, Uğuz, E., ... & Yavaş, S. (2021). Venöz tromboemboli tedavisine ilişkin ulusal kılavuzlar: Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği, Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği ve Fleboloji Derneği'nin ortak kılavuzu. *Türk Göğüs ve Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* , 29 (4), 562.
68. Becattini, C., & Agnelli, G. (2020). Acute treatment of venous thromboembolism. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 135(5), 305-316.

69. Raskob, G. E., Gallus, A. S., Sanders, P., Thompson, J. R., Agnelli, G., Buller, H. R., ... & Weitz, J. I. (2016). Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. *Thrombosis and Haemostasis*, 115(04), 809-816.
70. van Es, N., Coppens, M., Schulman, S., Middeldorp, S., & Büller, H. R. (2014). Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 124(12), 1968-1975.
71. Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., ... & Moores, L. (2016). Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 149(2), 315-352.
72. Mazzolai, L., Aboyans, V., Ageno, W., Agnelli, G., Alatri, A., Bauersachs, R., ... & Brodmann, M. (2018). Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European heart journal*, 39(47), 4208-4218.
73. Mosti G, Iabichella ML, Partsch H. Compression therapy in mixed ulcers increases venous output and arterial perfusion. *J Vasc Surg* 2012;55:122e8.
74. Flour M, Clark M, Partsch H, Mosti G, Uhl JF, Chauveau M, et al. Dogmas and controversies in compression therapy: report of an International Compression Club (ICC) meeting, Brussels, May 2011. *Int Wound J* 2013;10:516e26.
75. Kahn SR, Shapiro S, Ducruet T, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, et al. Graduated compression stockings to treat acute leg pain associated with proximal DVT. A randomised controlled trial. *Thromb Haemost* 2014;112:1137e41.
76. Partsch, H., & Blättler, W. (2000). Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *Journal of Vascular Surgery*, 32(5), 861-869.
77. Klappe, E., den Heijer, M., van Rossum, J., Wollersheim, H., van der Vleuten, C., Thien, T., & Janssen, M. (2011). Multilayer compression bandaging in the acute

- phase of deep vein thrombosis has no effect on the development of the post-thrombotic syndrome. *The post-thrombotic syndrome*, 27, 101.
78. Arpaia, G., Cimminiello, C., Mastrogiacomo, O., & de Gaudenzi, E. (2007). Efficacy of elastic compression stockings used early or after resolution of the edema on recanalization after deep venous thrombosis: the COM. PRE Trial. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 18(2), 131-137.
 79. Amin, E. E., Bistervels, I. M., Meijer, K., Tick, L. W., Middeldorp, S., Mostard, G., ... & ten Cate-Hoek, A. J. (2018). Reduced incidence of vein occlusion and postthrombotic syndrome after immediate compression for deep vein thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 132(21), 2298-2304.
 80. Torbicki, A., Perrier, A., Konstantinides, S., & Agnelli, G. Galie, N., Pruszczyk, P., et al.(2008). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*, 29, 2276-2315.
 81. Konstantinides, S., Geibel, A., Heusel, G., Heinrich, F., & Kasper, W. (2002). Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*, 347(15), 1143-1150.
 82. Wendelboe, A. M., & Raskob, G. E. (2016). Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circulation research*, 118(9), 1340-1347.
 83. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756764.
 84. Musset, D., Parent, F., Meyer, G., Maître, S., Girard, P., Leroyer, C., ... & Simonneau, G. (2002). Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *The Lancet*, 360(9349), 1914-1920.
 85. Perrier, A., Roy, P. M., Aujesky, D., Chagnon, I., Howarth, N., Gourdier, A. L., ... & Bounameaux, H. (2004). Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical

- computed tomography: a multicenter management study. *The American journal of medicine*, 116(5), 291-299.
86. Tapson, V. F. (2012). Advances in the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *F1000 medicine reports*, 4.
 87. Stein, P. D., Coleman, R. E., Gottschalk, A., Saltzman, H. A., Terrin, M. L., & Weg, J. G. (1991). Diagnostic utility of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism is not diminished by pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*, 100(3), 604-606.
 88. Koster, T., Vandenbroucke, J. P., Rosendaal, F. R., De Ronde, H., Briët, E., & Bertina, R. M. (1993). Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *The Lancet*, 342(8886-8887), 1503-1506.
 89. Burnett, A. E., Mahan, C. E., Vazquez, S. R., Oertel, L. B., Garcia, D. A., & Ansell, J. (2016). Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 41, 206-232.
 90. Stevens, S. M., Woller, S. C., Kreuziger, L. B., Bounameaux, H., Doerschug, K., Geersing, G. J., ... & Moores, L. K. (2021). Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 160(6), e545-e608.
 91. Authors/Task Force Members, Konstantinides, S. V., Torbicki, A., Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D., ... & Spyropoulos, A. C. (2014). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European heart journal*, 35(43), 3033-3080.
 92. Konstantinides, S. V., Barco, S., Lankeit, M., & Meyer, G. (2016). Management of pulmonary embolism: an update. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(8), 976-990.
 93. Howard, L. S., Barden, S., Condliffe, R., Connolly, V., Davies, C., Donaldson, J., ... & Tait, C. (2018). British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient

- management of pulmonary embolism. *BMJ Open Respiratory Research*, 5(1), e000281.
94. Konstantinides, S. V., & Meyer, G. (2020). Becat- tini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 41, 543-603.
 95. Derneği, Türk Toraks. "PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU."
 96. Mulloy, B., Hogwood, J., Gray, E., Lever, R., & Page, C. P. (2016). Pharmacology of heparin and related drugs. *Pharmacological reviews*, 68(1), 76-141.
 97. Mujer, M. T. P., Rai, M. P., Atti, V., Dimaandal, I. L., Chan, A. S., Shrotriya, S., ... & Dhakal, P. (2020). An update on the reversal of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Advances in hematology*, 2020.
 98. Zada, I., Wang, S., Akerman, M., & Hanna, A. (2021). Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of direct oral anticoagulants. *Journal of intensive care medicine*, 36(1), 58-62.
 99. Pollack, C. V., Reilly, P. A., & Weitz, J. I. (2017). Dabigatran Reversal with Idarucizumab.
 100. Tummala, R., Kavtaradze, A., Gupta, A., & Ghosh, R. K. (2016). Specific antidotes against direct oral anticoagulants: a comprehensive review of clinical trials data. *International journal of cardiology*, 214, 292-298.
 101. Connolly, S. J., Milling Jr, T. J., Eikelboom, J. W., Gibson, C. M., Curnutte, J. T., Gold, A., ... & Crowther, M. (2016). Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 375(12), 1131-1141.
 102. Connolly, S. J., Crowther, M., Eikelboom, J. W., Gibson, C. M., Curnutte, J. T., Lawrence, J. H., ... & Milling Jr, T. J. (2019). Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 380(14), 1326-1335.
 103. Galliazzo, S., Donadini, M. P., & Ageno, W. (2018). Antidotes for the direct oral anticoagulants: What news?. *Thrombosis Research*, 164, S119-S123.

104. Agnelli, G., Buller, H. R., Cohen, A., Curto, M., Gallus, A. S., Johnson, M., ... & Weitz, J. I. (2013). Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*, 369(9), 799-808.
105. Hokusai-VTE Investigators. (2013). Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *New England journal of medicine*, 369(15), 1406-1415.
106. Palareti G. Recurrent Venous Thromboembolism: What Is the Risk and How to Prevent It. Scientifica. 2012.
107. Mantha, S., & Ansell, J. (2015). Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 39, 155-165.
108. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615–24.
109. Robertson, L., & Jones, L. E. (2017). Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
110. Tritschler, T., Kraaijpoel, N., Girard, P., Büller, H. R., Langlois, N., Righini, M., ... & Le Gal, G. (2020). Definition of pulmonary embolism-related death and classification of the cause of death in venous thromboembolism studies: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(6), 1495-1500.
111. Spyropoulos AC. Investigational treatments of venous thromboembolism. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:431-40.
112. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med* 2014;275:1-11.
113. Prins, M. H., Lensing, A. W., Bauersachs, R., Van Bellen, B., Bounameaux, H., Brighton, T. A., ... & Wells, P. S. (2013). Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of

- the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis journal*, 11(1), 1-10.
114. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke*. 2005; 36: 1588–1593. Crossref. PubMed
 115. Santilli F, Simeone P, Liani R, et al. Platelets and diabetes mellitus. Prostaglandins Other Lipid Mediators. 2015;120:28–39.
 116. Li X, Weber NC, Cohn DM, et al. Effects of hyperglycemia and diabetes mellitus on coagulation and hemostasis. *J Clin Med*. 2021;10:2419
 117. Nakamura M, Yamada N, Asamura T, Shiosakai K, Uchino K. Safety and effectiveness of edoxaban in Japanese venous thromboembolism patients - final analysis of one-year follow-up data from a Japanese postmarketing observational study (ETNA-VTE- Japan). *Circ Rep*. 2020;2:192-202
 118. Cohen, A. T., Hamilton, M., Mitchell, S. A., Phatak, H., Liu, X., Bird, A., ... & Batson, S. (2015). Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PloS one*, 10(12), e0144856.
 119. Spencer FA, Gore JM, Reed G, Lessard D, Pacifico L, Emery C, et al. Venous thromboembolism and bleeding in a community setting. The Worcester Venous Thromboembolism Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 101(5):878–85. Epub 2009/05/01. doi: 09050878 [pii]. PMID: 19404541; PubMed Central PMCID: PMC2827872.
 120. Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sanchez-Cantalejo E, Dalla Valle F, Piovella C, Pesavento R, et al. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2010; 8(11):2575–7. Epub 2010/08/26. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04039.x PMID: 20735724.
 121. Kakkos, S. K., Kirkilesis, G. I., & Tsolakis, I. A. (2014). Editor's Choice-efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism:

- a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 48(5), 565-575.
122. Shields GP, Turnipseed S, Panacek EA, Melnikoff N, Gosselin R, White RH. Validation of the Canadian clinical probability model for acute venous thrombosis. *Acad Emerg Med*. 2002;9(6):561-6.
 123. Cornuz J, Ghali WA, Hayoz D, Stoianov R, Depairon M, Yersin B. Clinical prediction of deep venous thrombosis using two risk assessment methods in combination with rapid quantitative D-dimer testing. *Am J Med*. 2002;112(3):198-203.



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Yasin YILMAZ'a ait **“VENÖZ TROMBO-EMBOLİZM TEDAVİSİNDE HANGİ YENİ ORAL ANTİKOAGÜLAN”** adlı çalışma jürimiz tarafından Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:.../.../2024

JÜRİ

İmza

Başkan : Dr. Öğr. Üyesi Osman Okan ÖZOCAK (Danışman)

Üye : Doç. Dr. Aydın TUNÇAY

Üye : Doç. Dr. Rifat ÖZMEN