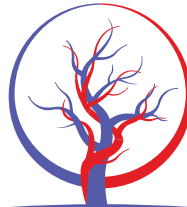

ULUSAL VENÖZ TROMBOEMBOLİZM PROFİLAKSİ VE TEDAVİ KILAVUZU

2010



GUVENPLATFORMU

ULUSAL VENÖZ TROMBOEMBOLİZM PROFİLAKSİ VE TEDAVİ KILAVUZU - 2010



Türk Hematoloji Derneği



Türk Ortopedi
ve Travmatoloji
Birliği Derneği



Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu - 2010 multidisipliner bakış açısı ile yukarıda alfabetik sırayla yer alan derneklerin temsilcileri tarafından oluşturulmuş ve aynı derneklere onaylanmıştır.

Yayınlayan cortex iletişim hizmetleri a.ş
manolyalı sokak no: 22 34330 levent, istanbul
Tel: (0212) 325 32 32
Faks: (0212) 324 55 56

Tasarım cortex iletişim hizmetleri a.ş.

ISBN 978-605-5720-05-6

Basım

Basım Yılı 2010

Kılavuzu hazırlayanlar ve yayıncı ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirdiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir.

Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kılavuzun amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın hiçbir bölümü yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayımlanamaz.

Editörler

Prof. Dr. Muzaffer Demir
Prof. Dr. Bülent Erdemli
Prof. Dr. Mehmet Kurtoğlu
Prof. Dr. Gül Öngen

Hazırlayanlar

Prof. Dr. Faik Altıntaş

Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Temsilcisi
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Cengiz Beyan

Türk Hematoloji Derneği Temsilcisi
Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. A. Kürşat Bozkurt

Fleboloji Derneği, Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği ve Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği Temsilcisi
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Muzaffer Demir

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği, Türk Hematoloji Derneği ve Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Derneği Temsilcisi
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Bülent Erdemli

Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Temsilcisi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Birsen İnce

Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği Temsilcisi
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kamil Kaynak

Türk Akciğer Kanseri Derneği Temsilcisi
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Kurtoğlu

Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derneği ve Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği Temsilcisi
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hakan Kültürsay

Türk Kardiyoloji Derneği ve Klinik Vasküler Biyoloji Derneği Temsilcisi
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nil Molinas Mandel

Tıbbi Onkoloji Derneği Temsilcisi
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Gül ngen

Türk Toraks Derneği Temsilcisi
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zeki ngen

Klinik Vasküler Biyoloji Derneği Temsilcisi
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hande Turna

Tıbbi Onkoloji Derneği Temsilcisi
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Turgut Ulutin

Tromboz, Hemostaz ve Anjioloji Derneği Temsilcisi
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

*Hazırlayan ve editörlerin bu kılavuzun hazırlanması ile ilgili olarak çıkar atışması
(conflict of interest) olmamıştır.*

Editörler ve hazırlayanlar alfabetik sırada yer almaktadır.

Katkıda Bulunan Dernekler

Fleboloji Derneği

Klinik Vasküler Biyoloji Derneği

Tıbbi Onkoloji Derneği

Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Derneği

Türk Akciğer Kanseri Derneği

Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği

Türk Hematoloji Derneği

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği

Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği

Türk Kardiyoloji Derneği

Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği

Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği

Türk Toraks Derneği

Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derneği

Ulusal Vasküler Cerrahi Derneği

Dernekler alfabetik sırayla yer almaktadır.

GüVen Platformu

GüVen Platformu, venöz tromboembolizm riskine karşı gerek toplumsal, gerekse hekim farkındalığını arttırmak, bununla ilgili alınacak önlemler konusunda bir standardizasyon oluşturmak amacıyla, genel cerrahi, göğüs cerrahisi, göğüs hastalıkları, hematoloji, iç hastalıkları, kalp damar cerrahisi, kardiyojoloji, onkoloji, ortopedi, nöroloji, tıbbi biyoloji bilim dallarında görevli, bu alanda deneyimli ve çeşitli üniversitelerde çalışmalarını yürüten akademisyenlerce oluşturulan gönüllülük temeline dayalı, bağımsız bir programdır. GüVen Platformu ilgili meslek derneklerinin temsilcilerinin bir araya gelmesiyle oluşturulmuştur.

GüVen Platformunun Amaçları

- Ülkemizde venöz tromboembolizm konusunda gerek hekim, gerekse toplum bazında farkındalığı arttırmak
- Venöz tromboembolizm profilaksisi ve tedavisi konusunda hekimleri ve yardımcı sağlık personelinini eğitmek
- Derin ven trombozu, pulmoner emboliyi önlemek ve neden oldukları morbidite ile mortaliteyi azaltmak
- Venöz tromboembolizm profilaksisi, tanı ve tedavisi konusunda ulusal bir kılavuz oluşturmak
- Venöz tromboembolizm profilaksisi, tanı ve tedavisi konusunda ulusal politika oluşturulmasına katkıda bulunmak

İçindekiler

Önsöz	13
Kısaltmalar	15
Venöz tromboembolizm	17
Venöz tromboembolizm risk faktörleri	18
Venöz tromboembolizmin epidemiyolojisi ve doğal gidişi	19
Venöz tromboembolizm tanısı	21
Derin ven trombozu (DVT) tanısı ve algoritmaları	21
Derin ven trombozunun sonuçları	23
Pulmoner embolizm (PE) tanısı	23
Pulmoner embolizm tanısında kullanılan testler	25
Pulmoner embolizm tanı algoritmaları	26
Acil polikliniğe başvuran stabil hastalarda tanı algoritması	26
Hastanede yatan hastalarda tanı algoritması	28
Masif pulmoner embolizm düşünülen hastalarda tanı algoritmaları	28
Venöz tromboembolizmde tromboprofilaksi	30
Tromboprofilakside kullanılan ilaçlar	31
Tromboprofilaksinin zamanlaması	32
Kılavuzda kullanılan öneri dereceleri	34
Cerrahi hastalarında venöz tromboembolizm ve tromboprofilaksi	35
Genel cerrahi	35
Genel cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri	38
Obezite cerrahisi	39
Obezite cerrahisi hastalarında tromboprofilaksi önerileri	39
Endokrin cerrahi	40
Laparoskopik cerrahi	40
Laparoskopik cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri	40
Göğüs cerrahisi	41
Göğüs cerrahisi hastalarında tromboprofilaksi önerileri	41
Damar cerrahisi	41
Damar cerrahisi hastalarında tromboprofilaksi önerileri	41
Koroner arter cerrahisi	42
Koroner arter cerrahisi hastalarında tromboprofilaksi önerileri	42
Nöroşirurji	42
Nöroşirurji hastalarında tromboprofilaksi önerileri	42
Plastik cerrahi	43
Plastik cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri	43
Ürolojik cerrahi	43
Ürolojik cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri	44

Jinekolojik cerrahi	44
Jinekolojik cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri	44
Gebelikte venöz tromboembolizm profilaksisi ve gebelik ile ilişkili komplikasyonların engellenmesi	45
Gebelikte venöz tromboembolizm risk faktörleri	45
Gebelikte tromboemboliye bağlı komplikasyonlar	45
Gebelikte venöz tromboembolizm profilaksisi ve gebelik ile ilişkili komplikasyonların engellenmesi	47
Mekanik yöntemler	47
Antikoagülan kullanımı	47
Venöz tromboembolizm ve gebelik komplikasyonlarının önlenmesi için öneriler	48
Travma	51
Travma hastalarında tromboprofilaksi önerileri	53
Akut omurilik travması	54
Akut omurilik travması hastalarında tromboprofilaksi önerileri	55
Yanıklar	56
Yanık hastalarında tromboprofilaksi önerileri	56
Ortopedi ve travmatoloji	57
Elektif total kalça protezi	59
Elektif total kalça protezi yapılan hastalarda tromboprofilaksi önerileri	60
Elektif total diz protezi	60
Elektif total diz protezi yapılan hastalarda tromboprofilaksi önerileri	61
Diz artroskopisi	61
Diz artroskopisi yapılan hastalarda tromboprofilaksi önerileri	62
Diz distalinde yaralanmaları olan hastalarda tromboprofilaksi önerileri	62
Kalça kırığı cerrahisi	62
Kalça kırığı cerrahisi yapılan hastalarda tromboprofilaksi önerileri	62
Elektif omurilik cerrahisi	63
Elektif omurilik cerrahisi yapılan hastalarda tromboprofilaksi önerileri	63
Tromboprofilaksinin süresi	63
Tromboprofilaksinin süresiyle ilgili öneriler	63
Medikal hastalarda venöz tromboembolizm ve tromboprofilaksi	65
Medikal hastalarda venöz tromboembolizm profilaksisi	66
Kalp hastalıkları	68
Kanser	68
Hematolojik hastalıklar	69
Solunumsal hastalıklar	69
Romatizmal hastalıklar	70
İnme hastaları	70
Yoğun bakım hastaları	70
Uzun süreli yolculuklar	71
Tromboprofilaksiste düşük molekül ağırlıklı heparinler ve standart heparin	71
Medikal hastalarda tromboprofilaksi önerileri	72

Venöz tromboembolizmin tedavisi	74
Derin ven trombozunun tedavisi	74
Tedavinin amacı	74
Tedavi süreleri	75
Derin ven trombozu tedavisinde standart heparin	76
Derin ven trombozu tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparinler	76
Derin ven trombozu tedavisinde fondaparinuks	77
Trombozu ortadan kaldıran tedavi seçenekleri	77
Akut derin ven trombozunda kateterle uygulanan tromboliz ve perkütan mekanik venöz trombektomi	77
Akut derin ven trombozunda sistemik tromboliz	78
Akut derin ven trombozunda operatif venöz trombektomi	78
Akut derin ven trombozu ilk tedavisinde vena kava filtresi	78
Akut derin ven trombozunda uzun süreli tedavi	79
Akut derin ven trombozu tedavisinde genel öneriler	79
Pulmoner embolizm tedavisi	83
Pulmoner embolizmde antikoagülan tedavi	83
Pulmoner embolizm tedavisinde standart heparin	84
Pulmoner embolizm tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparinler	84
Pulmoner embolizm tedavisinde fondaparinuks	85
Tedavi öncesi kanama riskinin belirlenmesi	85
Oral antikoagülan tedavi	85
Tedavi komplikasyonları	86
Reperfüzyon tedavisi	88
Vena kava inferior filtreleri	90
Pulmoner embolizm tedavi önerileri	91
Kılavuz genel özeti	95
“Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu - 2010” hazırlığında yararlanılan kılavuzlar	118
Kaynaklar	119

Önsöz

Venöz tromboembolizm dünyada ve ülkemizde sık görülen, önlenabilir bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde bu konuda sağlıklı, güvenilir verilere ulaşmak pek olası değildir. Nedeni bilinmeyen ani ölümlerin çoğunun kardiyak nedeni olduğu düşünülmekte olup, aslında hastane ölümlerinin önemli bir kısmının da venöz tromboembolizme bağlı olduğu bilinmektedir.

Trombotik olaylardan korunma ve trombozun tedavisi tıbbın en dinamik alanlarından biridir. Bu nedenle yapılan önerilerin hızlıca güncelleşmeye ihtiyacı olmaktadır. Ülkemizde şimdiye kadar böyle bir kılavuz çalışması yapılmadığından, GüVen Platformu, günümüze dek yapılan araştırmaları göz önüne alarak bu kılavuzu oluşturmuştur. Doğal olarak, bu kılavuz önerileri, dünyadaki benzerleri gibi, belirli aralıklarla güncelleştirilecektir. Bununla birlikte, bu alanda kullanılabilecek yeni ilaçların çeşitliliği artmakta ve yapılan klinik çalışmalarla dozları değişebilmektedir. Bu kılavuzun önerileri, yeni çalışmalar eklendikçe, yeni farmakolojik ajanlar ortaya çıktıkça güncellenecektir. Bu kılavuzun olası bir yararı da bu konuda ülkemize özgü verilerin toplanabilmesine araç olabilmektir.

Bu kılavuz hazırlanırken, kılavuzlar harmanlanarak değerlendirilmiş ve akıl süzgecinden geçirilerek, ülkemiz koşullarına uygun şekilde hazırlanmıştır. Önerilerde ülkemizde ruhsatlı ve endikasyonu belli olan ilaçlardan söz edilmiştir, ancak başka endikasyonlarda ruhsatlandırılmış ürünler varsa metin içinde ayrıca belirtilmiştir. Öneriler; çok güçlü öneri, güçlü öneri ve zayıf öneri şeklinde sunulmuştur.

Ülkemizde venöz tromboembolik olayların engellenmesi ve tedavisi konusuna multidisipliner olarak yaklaşan bu kılavuzun, tıp pratiğimizde ortak bir yaklaşım oluşturarak derin ven trombozu ve pulmoner embolizme bağlı morbidite ve mortalite oranlarının düşürülmesine katkıda bulunacağını umuyoruz.



Kısaltmalar

ACCP: American College of Chest Physicians, Amerikan Toraks Hekimleri Koleji

APK: Aralıklı pnömotik kompresyon

aPTZ: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ASCO: American Society of Clinical Oncology, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

BEÇ: Basıncılı elastik çorap, dereceli kompresyon çorabı

BKİ: Beden kütle indeksi

BT: Bilgisayarlı tomografi

ÇDBT: Çok detektörlü bilgisayarlı tomografi

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DVT: Derin ven trombozu

ESMO: European School of Medical Oncology, Avrupa Medikal Onkoloji Ekolü

ET: Embriyo transferi

HIT: Heparine bağlı trombositopeni

HRT: Hormon replasman tedavisi

ICS: International Concensus Statement, Uluslararası Fikir Birliği Bildirimi

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran

İUGG: İntrauterin gelişme geriliği

İV: İntravenöz

İVF: İn vitro fertilizasyon

KKC: Kalça kırığı cerrahisi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KUS: Kompresyon ultrasonografisi

Mİ: Miyokard infarktüsü

NCCN: National Comprehensive Cancer Network, Ulusal Geniş Çaplı Kanser Ağı

NYHA: New York Heart Association, New York Kalp Derneği

PCC: Protrombin kompleks konsantresi

PE: Pulmoner embolizm

PÖD: Pozitif öngörü değeri

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

rVIIa: Rekombinan faktör VIIa

SC: Sub kutan, deri altı

SH: Standart heparin

SK: Streptokinaz

TDP: Total diz protezi

TKP: Total kalça protezi

UK: Ürokinaz

US: Ultrasonografi

V/Q: Ventilasyon/perfüzyon

VTE: Venöz tromboembolizm



Venöz Tromboembolizm

Venöz tromboembolizm (VTE), venöz dolaşımda oluşan tüm patolojik trombozların genel adıdır. En sık olarak alt ekstremitelerde derin venlerinde (derin ven trombozu, DVT); daha nadir olarak üst ekstremitelerde, pelvis ve diğer venlerde görülür. VTE'nin yaşamı tehdit eden en önemli bileşeni ise pulmoner embolizmdir (PE).¹

Venöz tromboembolizm yıllık olarak genel popülasyonda her 1000 kişiden 1-2'sinde, genellikle DVT olarak görülmektedir. İnsidans 40 yaşının altında 10000'de 1 iken, 60 yaşın üzerinde 100'de 1'e kadar yükselmektedir.² Her 100 kişiden 2 ila 5 kadarının ömürleri boyunca en az bir kez VTE geçirdikleri öngörülmektedir.³ Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda yaklaşık 2 milyon DVT olgusu ve 600000 PE olgusu görüldüğü öngörülmektedir. Bunun yanında ABD'de her yıl yaklaşık 200000 kişi PE nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu sayı; AIDS (edinsel immün yetersizlik sendromu), meme kanseri ve trafik kazaları nedeniyle kaybedilen kişilerin toplamından daha fazladır.⁴

Venöz tromboembolizm multifaktöriyel bir hastalıktır ve hastalarda aynı anda birden fazla risk faktörü birlikte bulunabilir. Hastada ne kadar çok risk faktörü varsa VTE gelişme riski de o kadar yüksektir.⁴

Venöz tromboembolizm gelişimini kolaylaştıran üç temel patogenetik mekanizma Virchow tarafından yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır. Bu temel patogenetik mekanizmalar halen kabul görmekte olup, günümüz teknolojisi ile bu mekanizmalara genetik değişiklikler (polimorfizmler/mutasyonlar) eklenmiştir. Kan akımının yavaşlaması (staz), damar duvarında hasar (özellikle endotel hasarı-işlev bozukluğu) ve hiperkoagülabilite, Virchow üçlüsü (triadı) olarak tanımlanır (Tablo 1).⁵



Tablo 1. Virchow üçlüsü ve oluşumunda etkili faktörler^{2,5}

Venöz staz	Damar duvarında hasar	Hiperkoagülabilité
<ul style="list-style-type: none"> Uzun süreli yatak istirahati, uzun seyahat, cerrahi girişime bağlı hareketsizlik Tümör, obezite, gebeliğe bağlı venöz obstrüksiyon Kardiyomiyopati, konjestif kalp yetersizliği ve miyokard infarktüsüne bağlı sol ventrikül yetersizliği Atrial fibrilasyon 	<ul style="list-style-type: none"> Damar yaralanması/travması Kateter takılması Derin ven trombozu öyküsü (variköz ven oluşumu-kapak hasarı) Yapay kalp kapağı Akut miyokard infarktüsü Cerrahi girişim Kemik kırıkları Kalp damar hastalığı Tümör invazyonu Yanık 	<p>Edinsel trombofililer</p> <ul style="list-style-type: none"> Derin ven trombozu öyküsü Cerrahi girişimler Antifosfolipid antikor sendromu Diğerleri <p>Kalıtısal trombofililer</p> <ul style="list-style-type: none"> Sık görülenler <ul style="list-style-type: none"> Aktive protein C direnci Faktör V Leiden mutasyonu Protrombin gen (G20210A) mutasyonu Protein C/S eksiklikleri Antitrombin eksikliği Nadir görülen kalıtısal trombofililer Aile öyküsü Diğerleri

■ Venöz tromboembolizm risk faktörleri

Venöz tromboembolizmin risk faktörleri trombojenik gücüne göre akut tetikleyici faktörler ve kronik yatkınlık oluşturan faktörler olarak sınıflanabilir (Tablo 2).

Tablo 2: Klinik risk faktörleri²

Akut tetikleyici faktörler	Kronik yatkınlık oluşturan faktörler
<ul style="list-style-type: none"> Hastaneye yatırılma Cerrahi girişim Alt ekstremité/pelvis travması veya kırığı Uzun süreli seyahat Kısa süre önce başlanan östrojen tedavisi Damar içi kateter uygulanması Kemoterapi Hareketsizlik Gebelik-loğusalık 	<ul style="list-style-type: none"> Pihtılaşma bozuklukları Yaş Obezite Kanser ve kemoterapisi Paralizi Östrojen tedavisi Önemli medikal hastalıklar (Kronik solunum ve dolaşım hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, nefrotik sendrom, miyeloproliferatif hastalıklar, vb.) Bireysel ve/veya ailede VTE öyküsü

■ Venöz tromboembolizmin epidemiyolojisi ve doğal gidişi

ABD’de yılda her 100.000 kişiden yaklaşık olarak 200’ü miyokard infarktüsü tanısı alırken, VTE tanısı bunun yarısı ile üçte biri kadardır. Hastalık insidansı ile ilgili olarak 100.000’de 44 ila 145 arasında çok değişik rakamlar verilmektedir. Venöz tromboembolizmin tanısındaki zorluklar, yalnızca hastanede yatan hastaların incelenmesi, yalnızca yaşlı hastaların incelenmesi, sık otopsi yapılamaması veya otopsi sonuçlarının insidans rakamlarına dahil edilmemesi gibi durumlar nedeniyle gerçek insidans bilinmemektedir. Venöz tromboembolizmin epidemiyolojisinin 25 yıllık bir zaman diliminde araştırıldığı retrospektif bir çalışmada her yıl 100000 kişiden 117’sinin hayatlarında bir kez VTE atağı geçirdikleri belirlenmiştir. Bu oran inme insidansına benzerdir. Venöz tromboembolizm insidansı yaşla birlikte artmakta ve 85 yaşın üzerinde %1’e ulaşmaktadır. Bu çalışmada saptanan atakların %42’sinin DVT, %44’ünün PE ve %14’ünün DVT + PE olduğu saptanmıştır. Kadın/erkek risk oranı 1.2 olarak saptanırken, genç yaşlarda kadınların, ileri yaşlarda ise erkeklerin daha yüksek risk altında oldukları görülmüştür. Pulmoner embolizmin ölümcül bir hastalık olduğu, hastaların %30’unun ilk 30 gün içinde, eşit oranda hastanın (%30) takip eden 8 yıl içinde tekrarlayan ataklarla veya pulmoner hipertansiyon gibi kronik komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği saptanmıştır.³ Akut tetikleyici faktörlerin başında hastaneye yatırılma gelmektedir. Hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık DVT riski Tablo 3’te verilmiştir.⁶

Tablo 3: Hastanede yatan hastalarda yaklaşık derin ven trombozu riski⁶

Hasta grubu	DVT Prevalansı, %
Medikal hastalar	10–20
Genel cerrahi	15–40
Majör jinekolojik cerrahi	15–40
Majör ürolojik cerrahi	15–40
Beyin cerrahisi	15–40
İnme	20–50
Kalça veya diz artroplastisi, kalça kırığı cerrahisi	40–60
Majör travma	40–80
Omurilik hasarı	60–80
Yoğun bakım hastaları	10–80

Derin ven trombozunun doğal gidişi trombozun lokalizasyonuna bağlıdır. Cerrahi hastalarında baldır venlerinde gelişen distal DVT’lerin yaklaşık yarısı 72 saat içinde spontan olarak iyileşirken, altıda birinde proksimal venlere yayılır. Proksimal yayılım, semptomatik distal DVT’si olan hastalarda daha sık görülmektedir. Masif tromboz oluşumu dolaşım bozukluğuna ve venöz gangrene yol açabilir. Semptom varlığı ve proksimal yayılım PE riskinin artmasına da neden olur. Semptomatik proksimal DVT’si olan hastaların yaklaşık yarısında tanı sırasında sessiz PE, %10’unda ise semptomatik PE bulunmaktadır.²



Tedavi yapılmadığında ilk 30 gün içinde proksimal DVT'lerin yaklaşık %25'i kötüleşirken, %20'si geriler, %55 kadar bir oranı ise değişmeden kalır. Yeterli tedavi almayan hastaların yarısında 3 ay içinde nüks semptomatik VTE gelişir.² Semptomatik DVT geçiren hastaların yaklaşık %20'sinde, 2 yıl sonra kronik bacak ağrısı, şişme, venöz staz ve bacak ülserleriyle seyreden "posttrombotik sendrom" oluşur.²

Derin ven trombozunun komplikasyonları; PE, kronik pulmoner hipertansiyon, posttrombotik sendrom ve tekrarlayan VTE'dir. Akut ve kronik komplikasyonlar hasta ve toplum için büyük bir yük oluşturmaktadır. Venöz tromboembolizme bağlı hastalıkların oluşturduğu yükü azaltmak, etkili bir birincil koruma, doğru tanı, akut trombozun uygun tedavisi ve uzun dönem etkili bir ikincil koruma yaklaşımıyla olanaklıdır.²

Hastane ölümlerinin en sık nedenlerinden biri pulmoner embolizmdir. Pulmoner embolizm olgularının %90'ında kaynak alt ekstremitte venleridir. Hastanede yatan 100 hastadan biri PE nedeniyle ölür. Rutin otopsi çalışmalarında hastanede ölümlerin %10-25'inde PE saptanmaktadır. Bunların çoğunda emboli, ölüm sebebi olabilecek kadar büyük (masif emboli) bulunmaktadır.⁷

Pulmoner embolizm, genellikle derin ven trombozunun bir komplikasyonudur. Çoğunlukla bacak derin venlerinde meydana gelen trombüslerden kopan parçaların pulmoner arter ve/veya dallarını tıkaması sonucunda gelişir. Pulmoner embolizm, mortalite ve morbiditesi yüksek, tekrarlayabilen, bazen tanısı güç olan ve önlenilebilir bir hastalıktır. Klinik belirtiler eşlik eden hastalıklar nedeniyle maskelenebilir ve gecikebilir. Hastalığın tanı ve tedavisi kadar VTE riski altındaki bireylerin korunması da önemlidir.⁸

Pulmoner embolizm olgularında dispne, takipne, taşikardi ve göğüs ağrısı gibi sık görülen semptom ve fizik muayene bulgularının yalnızca bu hastalığa özgü olmadığı bilinmelidir. Klinik bulgular, semptomsuz bir tablodan masif bir atak sonucu ani ölüme kadar uzanan geniş bir yelpaze içinde yer alabilir. Travma veya yoğun bakım hastalarında klinik tanı çok daha güç ve güvenilmezdir. Pulmoner embolizmde önceden kardiyopulmoner problemi bulunmayan hastalarda, ani gelişen dispne ve takipne en sık rastlanan semptom ve bulgulardır. Dispne ve takipneyle birlikte plöretik ağrı, olguların yarısından fazlasında bulunur. Hemoptizi ise olguların %10'undan daha azında görülür.⁸

Ölüm genellikle olay gelişiminden sonraki 1-2 saat içinde oluşur. Pulmoner embolizm nedeniyle ölen hastaların 3/4'ünde VTE'den şüphelenilmemiştir. Ayrıca PE ile ölen medikal hastaların otopsi çalışmalarında olguların %59-83'üne hasta yaşarken PE tanısı konmadığı saptanmıştır. Cerrahi hastalarında da benzer oranlar söz konusudur. Bu çalışmaların sonuçları, Framingham çalışmasından elde edilen verilerle de teyit edilmiştir. Pulmoner embolizm otopsiye kadar tanınmasa da hastane ölümlerinin %10'u PE'ye ikincil gelişmektedir. Bu hastaların %70'i medikal, %30'u cerrahi hastalardır.⁴

Venöz tromboembolizm tanısı

Derin ven trombozu tanısı

Derin ven trombozunda (DVT) ağrı, duyarlılık, eritem, ısı artışı, gode bırakan ödem, şişlik veya ayağın dorsofleksiyonu ile gelişen baldır ağrısı olarak tanımlanan Homans belirtisi gibi klinik semptom ve bulgular, olguların %50'sinden azında bulunurlar. Bu bulgular bacak travması, selülit, obstrüktif lenfadenomegali, yüzeysel ven trombozu ve postflebitik sendrom gibi başka hastalık süreçlerinde de görülebilir.⁸

Derin ven trombozuna klinik belirtilere dayanarak tanı koymak güvenilir bir yöntem değildir. Derin ven trombozu belirti ve bulguları olan hastaların ancak %25'inde tanı testlerle doğrulanabilmektedir. Tanıyı kesinleştirmek için klinik risk skorlaması yapılmakta ve D-dimer veya ultrasonografi gibi incelemelerin yapılması gerekmektedir.² Tablo 4'te DVT'de kullanılacak risk skorlama sistemi yer almaktadır. Şekil 1'de de basitleştirilmiş bir DVT tanı algoritması verilmiştir.

Tablo 4: Derin ven trombozu tanısında klinik risk skorlaması (Wells)²

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

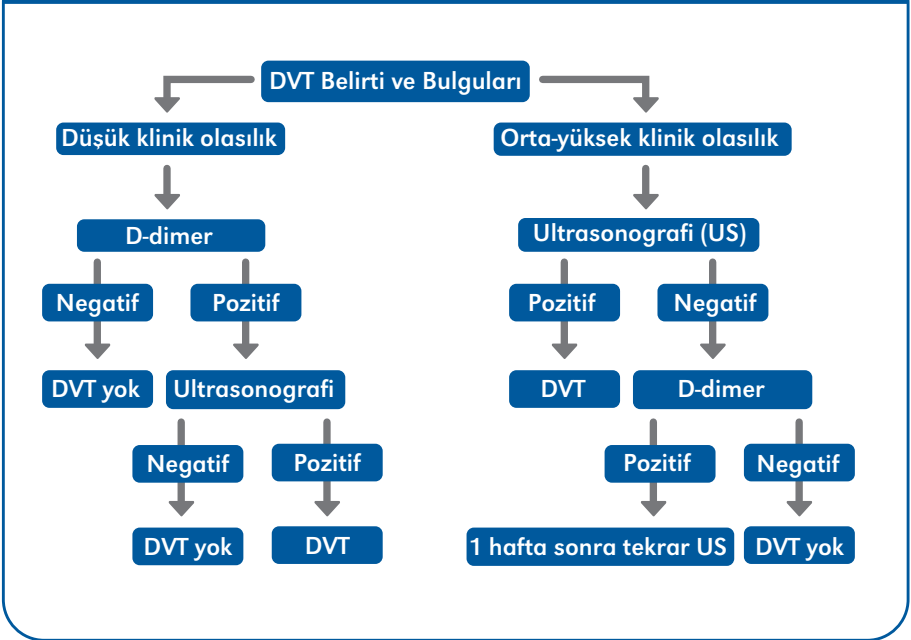
Her 2 bacakta da semptom varsa daha fazla semptom bulunan bacak değerlendirilir. Şekil 1'de görüldüğü gibi klinik DVT olasılığı düşük olan hastalara (test skoru ≤0, DVT olasılığı %5) öncelikle D-dimer testi yapılması önerilir. D-dimer testinin negatif olması 3 aylık kümülatif VTE insidansının %0.5 olması anlamına gelir. D-dimer



düzei yüksekse ultrasonografi yapılması gerekir. Ultrasonografinin pozitif olması DVT tanısını doğrular, negatif ise DVT tanısından uzaklaştırır.²

Klinik DVT olasılığı orta (test skoru 1-2, DVT olasılığı %33) ve yüksek (test skoru ≥ 3 , DVT olasılığı %85) düzeyde olan hastalara doğrudan ultrasonografi yapılması önerilir. Kompresyon ultrasonografisinin negatif sonuç vermesi tanıyı dışlamaz, sonraki 3-6 ay içinde DVT oluşma riski sürer; orta derecede riskli hastaların %3.6, yüksek derecede riskli hastaların %31'inde bu süre içinde DVT oluşabilir. Bu durumda D-dimer testi yapılması uygundur.²

Şekil 1: Derin ven trombozu şüphesi olan hastalarda tanı algoritması⁹



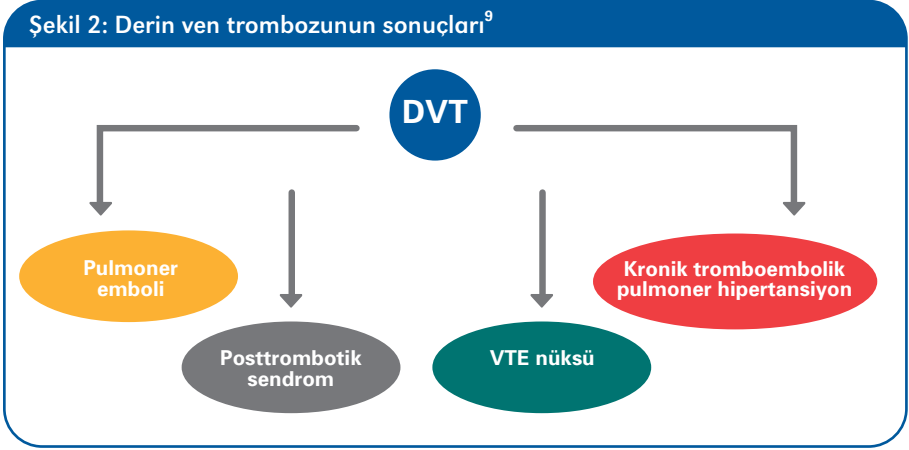
D-dimer testi, duyarlılık ve özgüllüğü kullanılan yöntemle göre değişen bir laboratuvar testi olduğu için yorumlanırken bu konunun dikkate alınması gerekir. Yüksek düzeyler her zaman VTE için özgül değildir; kanser, infeksiyon hastalıkları, kısa süre önce geçirilmiş cerrahi girişim, travma ve gebelikte VTE olmaksızın da artış gösterebilir. Özellikle ayaktan gelen DVT şüpheli, başka bir deyişle tetiklenmemiş DVT olgularına D-dimerin negatif öngörü değeri yüksektir.²

Derin ven trombozu tanısında en sık kullanılan yöntem ultrasonografidir; proksimal trombüs tanısının konmasını sağlar, girişimsel değildir ve yaygın olarak bulunmaktadır. Birincil DVT tanı ölçütü ven lümeninin tümüyle komprese olmamasıdır. Kompresyon ultrasonografisinin semptomatik proksimal DVT tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü %95'in üzerindedir; izole distal DVT'de ise duyarlılık %70, pozitif öngörü değeri %80 olarak kabul edilmektedir.²

Asendan kontrast venografi, DVT tanısı için altın standart test olmasına karşın zor bir işlem olması, kontrast madde injeksiyonu gerektirmesi ve hasta için rahatsız edici olması nedeniyle pratikte pek kullanılmamaktadır.²

Derin ven trombozunun sonuçları

Derin ven trombozu PE, pulmoner hipertansiyon, periferik venöz hastalıklar, VTE nüksü ve posttrombotik sendrom gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (Şekil 2).⁹



Venöz tromboembolizm nüksü

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

Pulmoner embolizm tanısı

Pulmoner embolizm klinik tabloları; non-masif, submasif ve masif olarak sınıflandırılır. Non-masif pulmoner embolizmde, sistemik kan basıncı ve sağ ventrikül fonksiyonları normaldir. Submasif pulmoner embolizmde sistemik kan basıncı normaldir, ancak ekokardiyografide sağ ventrikül yetersizliği (dilatasyon ve hipokinezi) bulguları saptanır. Masif pulmoner embolizmde ise hipotansiyon-şok (SKB \leq 90 mmHg) ve kardiyopulmoner arrestin eşlik ettiği akut sağ ventrikül yetersizliği bulunur.⁸

Pulmoner embolizm kuşkusu olan bir hastada, klinik tabloya göre PE olasılığının değerlendirilmesi, tanı testi sonuçlarının yorumlanması ve uygun tanı stratejisinin belirlenmesinde çok önemli bir konudur.¹⁰ Pulmoner embolizmde belirti ve

bulguların yanında risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Özellikle akut başlayan dispne, yan ağrısı ve taşikardi ile başvuran, akciğer grafisi normal bulunan ve bu durumu başka bir hastalık ile açıklanamayan hastalarda PE'den kuşkulandırılmalıdır. Otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre olguların çoğunda ölüm öncesinde PE kuşkusunun olmadığı belirlenmiştir. Pulmoner embolizmde görülebilen belirti ve bulgular Tablo 5'te özetlenmiştir. Klinik bulguların özgül olmaması nedeniyle klinik tanı olasılığını daha da güçlendirmek için bazı klinik olası skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Geçerliliği ispatlanmış skorlama sistemlerine örnek olarak Tablo 6'da Wells, Tablo 7'de ise modifiye Geneva skorlama sistemi verilmiştir.⁸

Tablo 5: Pulmoner embolizmde belirti ve bulgular⁸

Belirti	Bulgular
Dispne	Takipne (>20/dk)
Batıcı göğüs ağrısı	Taşikardi (>100/dk)
Hemoptizi	Raller
Çarpıntı	DVT bulguları
Retrosternal göğüs ağrısı	Ateş (>38 °C)
Senkop / presenkop	Gallop ritmi

Pulmoner embolizm kuşkusunu ile başlanan antikoagülan tedavinin yüksek kanama riski taşıması, tanının en kısa sürede doğrulanmasını ya da dışlanmasını gerektirir. Klinik bulguların hastalığa özgün olmaması nedeniyle klinik olarak tanı güçtür. Bu amaçla da Tablo 6 ve 7'de verilen skorlama sistemleri oluşturulmuştur.⁸

Tablo 6: Wells pulmoner embolizm klinik olasılık skorlaması⁸

Bulgu	Puan
DVT semptom ve bulguları varlığı	3.0
Alternatif tanı olasılığı düşük	3.0
Taşikardi (>100/dk)	1.5
Son 4 hafta içinde hareket kısıtlılığı veya cerrahi öyküsü	1.5
Daha önce DVT veya PE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1.0
Kanser varlığı	1.0
Risk değerlendirilmesi:	
Total skor < 2 .0 puan	Düşük klinik olasılık
Total skor = 2.0- 6.0 puan	Orta klinik olasılık
Total skor > 6.0 puan	Yüksek klinik olasılık veya
Total skor ≤ 4 puan	PE klinik olasılığı zayıf
Total skor > 4 puan	PE klinik olasılığı kuvvetli

Tablo 7: Modifiye Geneva pulmoner embolizm klinik olasılık skorlaması⁸

Hasta	Puan
>65 yaş	1
Daha önce DVT veya PE öyküsü	3
Bir hafta içinde cerrahi veya ekstremite fraktürü öyküsü	2
Aktif kanser varlığı	2
Tek taraflı ekstremitede ağrı	3
Hemoptizi	2
Kalp hızı=75-94/dak	3
Kalp hızı>95/dak	3
Bacağın palpasyonla ağrısı veya tek taraflı bacakta ödem-şişlik	4
Risk değerlendirmesi:	
Toplam skor = 0-3 puan	Düşük olasılık
Toplam skor = 3-10 puan	Orta olasılık
Toplam skor ≥ 11 puan	Yüksek olasılık

Pulmoner embolizm tanısında kullanılan testler

Çapraz bağlı fibrinin yıkım ürünü olan plazma D-dimer, son zamanlarda etraflıca araştırılmıştır. Akut veya kronik pıhtı varlığında, pıhtılaşma ile fibrinolitik eşzamanlı aktivasyonu nedeniyle plazmadaki D-dimer düzeyleri artar. Buna göre, ek hastalığı olanlarda (kanser, infeksiyon, operasyon, vb) normal D-dimer düzeyleri akut PE ya da DVT olasılığının çok düşük olduğunu düşündürür. D-dimerin pozitif öngörü değeri (PÖD) düşüktür. Bu nedenle, D-dimer PE'nin doğrulanmasında yararlı değildir.¹⁰

Akut PE'li hastalarda alt bacak kompresyon ultrasonografisi (KUS) ile proksimal DVT'ye yönelik araştırma, hastaların yaklaşık %20'sinde pozitif sonuç verir.¹⁰

Ventilasyon-perfüzyon (V/Q) sintigrafisi, PE kuşkusu taşıyan hastalarda güvenilir ve yeri iyi belirlenmiş bir tanı testidir. "Yüksek olasılıklı" V/Q sintigrafisi tanıyı doğrulamak için yeterlidir. Ancak "orta ve düşük" olasılıklı sonuçlar tanı koydurucu değildir. Tanıyı doğrulamak için ileri inceleme yapılması gerekir.¹⁰

Bilgisayarlı tomografik anjiyografinin, şüpheli PE'de karar vermedeki yeri, mevcut teknolojide yakın zamanda elde edilen gelişmelerle değişmiştir. Tek detektörlü spiral bilgisayarlı tomografinin (BT) performansına ilişkin iki sistematik incelemede, hem duyarlılık (%53-100) hem de özgüllük (%73-100) ile ilgili değişik oranlar bildirilmiştir. Segmental düzeye kadar bir trombus gösteren çoklu detektörlü bilgisayarlı tomografi (ÇDBT), çoğu durumda PE için yeterli kanıt kabul edilebilir.¹⁰



Pulmoner anjiyografi altın standart, ancak invazif bir testtir ve günümüzde daha çok diğer yöntemlerle kesin tanı konmadığı zaman kullanılmaktadır. Anjiyografi uygulandığında, doğrudan hemodinamik ölçümler de yapılabilmektedir.¹⁰

Masif PE kliniğiyle yüksek mortalite riski taşıyan hastalarda yatak başında ekokardiyografi yapılması, özellikle reperfüzyon/trombolitik tedavi kararlarının verilmesi açısından yararlıdır. Ekokardiyografinin yüksek riskli olmayan PE hastalarındaki temel rolü, prognostik gruplama yapılabilmesini sağlamaktır.¹⁰

Pulmoner embolizm tanı algoritmaları

Pulmoner embolizm şüphesi olan hastalarda girişimsel ve pahalı bir yöntem olan pulmoner anjiyografiye gereksinimi mümkün olduğu kadar azaltmak amacıyla ampirik klinik değerlendirme, D-dimer, alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi, seri venöz ultrasonografi, ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ve spiral BT anjiyografi gibi değişik tanı yöntemlerini içeren farklı tanı algoritmaları uygulanmaktadır. Tanısal algoritmaların çoğu hemodinamik olarak stabil olan ayaktan hastalara yöneliktir. Tanı stratejileri; klinik tabloya (submasif-masif-nonmasif), yaşa, akciğer rezervine, ek hastalıklarının varlığına ve şiddetine göre farklılıklar göstermektedir.⁸

Acil polikliniğe başvuran stabil hastalarda tanı algoritması

Pulmoner embolizmi düşündüren semptom ve bulgularla acil servise başvuran hastalardaki PE prevalansı yaklaşık %30 civarında olduğu için öncelikle PE'nin dışlanması ve gereksiz tanısal testlerin uygulanmasının önlenmesi gerekir. Öncelikli olarak klinik olasılık değerlendirmesi (Tablo 6 ve 7) ve D-dimer testi birlikte kullanılır. Klinik olasılık düşük ise düşük duyarlılıklı D-dimer testleri (simpliRED, latex) kullanılabilir. Düşük ve orta klinik olasılıklı olgularda yüksek duyarlılıklı testler [klasik ELISA, hızlı ELISA (VIDAS), LIA testi ve turbidimetrik testler] negatif bulunursa VTE prevalansı düşük olduğu için spesifik görüntüleme yöntemlerine gerek kalmaz. Klinik olasılık yüksek ise düşük negatif öngörü değerine sahip D-dimer testi yerine spiral BT anjiyografi, V/Q sintigrafisi gibi ileri görüntüleme yöntemleri önerilir.⁸

İlk aşamada PE tanısı dışlanamıyorsa spiral BT anjiyografi, V/Q sintigrafisi ve alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ile tanının doğrulanması hedeflenirken, uygun stratejiler ile PE'nin dışlanmasına da çalışılır.⁸

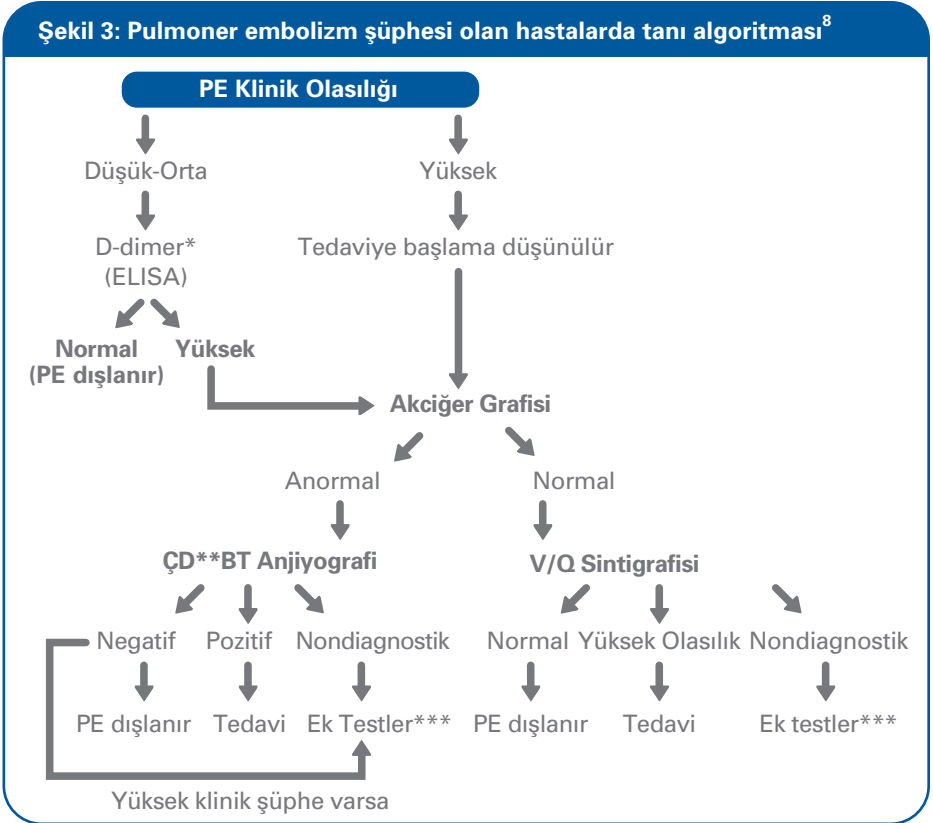
Klinik olarak düşük/orta olasılıklı hastalarda tek detektörlü spiral BT'nin normal olması tek başına PE'yi dışlamaz; alt ekstremitte ultrasonografisi ile proksimal trombüsün negatif bulunması da gerekir. Ancak aynı durumda çok detektörlü spiral BT tek başına dışlama için yeterli olabilir. Klinik skorlama (düşük/orta), negatif D-dimer ve çoklu detektörlü BT negatifliği ile PE'nin dışlandığı iki önemli çalışmada, tedavisiz izlenen hastalarda üç aylık VTE insidansı %1.1 ve %1.3'tür. Çoklu detektörlü spiral BT'si normal bulunan yüksek klinik olasılıklı hastalarda incelemeye alt ekstremitte ultrasonografisi veya V/Q sintigrafisi ile devam edilmesi gerekir.⁸

Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması durumunda PE dışlanmaktadır. Normal sintigrafi ile PE'nin dışlandığı çalışmalarda hastalarda 3 aylık VTE riski %1 civarında bulunmuştur. Buna karşılık PE şüphesi olan hastaların

ancak %20'sinden azında sintigrafi normal sonuçlanmaktadır. Daha önceden PE geçirmemiş olan veya klinik olasılığı orta-yüksek olan hastalarda yüksek olasılıklı V/Q sintigrafisi sonucu tanı koydurucu iken, düşük/orta olasılıklı sintigrafide ek testlere gereksinim vardır. Sintigrafi ile birlikte alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi uygulanabilir. Sintigrafi ve alt ekstremitte ultrasonografisi normal bulunan ve PE dışlanan hastalarda 3 aylık VTE riski yaklaşık %0.6'dır. Tanısal olmayan (düşük-orta olasılık) sintigrafi ile beraber seri alt ekstremitte venöz ultrasonografisi normal ise, PE güvenle dışlanır.⁸

İlk iki aşamada PE tanısı hala doğrulanmamış veya dışlanamamış ise pulmoner anjiyografi ve venografi gibi "altın standart" testlere başvurulmalıdır. Hemodinamik olarak stabil ve klinik olasılığı yüksek PE olgularında, girişimsel olmayan testlerle PE tanısı doğrulanmadığı ya da dışlanmadığı ve de hastanın kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda, gereksiz antikoagülasyonu engellemek için pulmoner anjiyografi ile tanının kesinleştirilmesi gerekir.⁸

Şekil 3: Pulmoner embolizm şüphesi olan hastalarda tanı algoritması⁸



* Klinik olasılık düşük ise orta duyarlılıklı testler (Latex, simpli-RED) kullanılabilir.

** Çoklu detektörlü

*** Alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi, seri ultrasonografi, pulmoner anjiyografi



Şekil 3'te acil polikliniğe başvuran PE kuşkulu hastalarda uygulanabilecek algoritmik tanı yaklaşımı görülmektedir. Birinci aşamada klinik skorlama ve D-dimer birlikte uygulanır, PE dışlanamıyorsa veya klinik olasılık yüksekse ikinci aşama görüntüleme yöntemlerine başvurulur. Çekilen akciğer grafisinin normal bulunması durumunda V/Q sintigrafisi öncelikli inceleme olabilir. Sintigrafinin normal bulunmasıyla PE kolayca dışlanabilir. Akciğer grafisinde anormallik saptandığında PE tanısı (trombüsün, varsa infarkt alanlarının gösterilmesi) ve PE ile karışabilecek diğer olayların dışlanabilmesi amacıyla öncelikli olarak spiral BT anjiyografi önerilir. Bu görüntüleme yöntemlerinden biri ile tanı konulamadığı veya dışlanamadığı durumlarda diğer incelemenin yapılması önerilir. Karar verilemeyen durumlarda alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi istenir. Kompresyon ultrasonografisi incelemesi negatif ise seri alt ekstremitte ultrasonografisi (5, 7 ve 14. günler) önerilir. Seri ultrasonografi olanağı yoksa, ultrasonografik incelemenin en azından bir hafta sonra tekrar edilmesi, tanı şansını arttırmaktadır. Klinik skorlamanın yüksek olduğu hastalarda PE hala kanıtlanamamış veya dışlanamamış ise girişimsel bir yöntem olan pulmoner anjiyografiye başvurulur.⁸ Masif PE şüphesi olan hastalardaki tanı ve tedavi algoritması ise Şekil 4'te verilmiştir.

Hastanede yatan hastalarda tanı algoritması

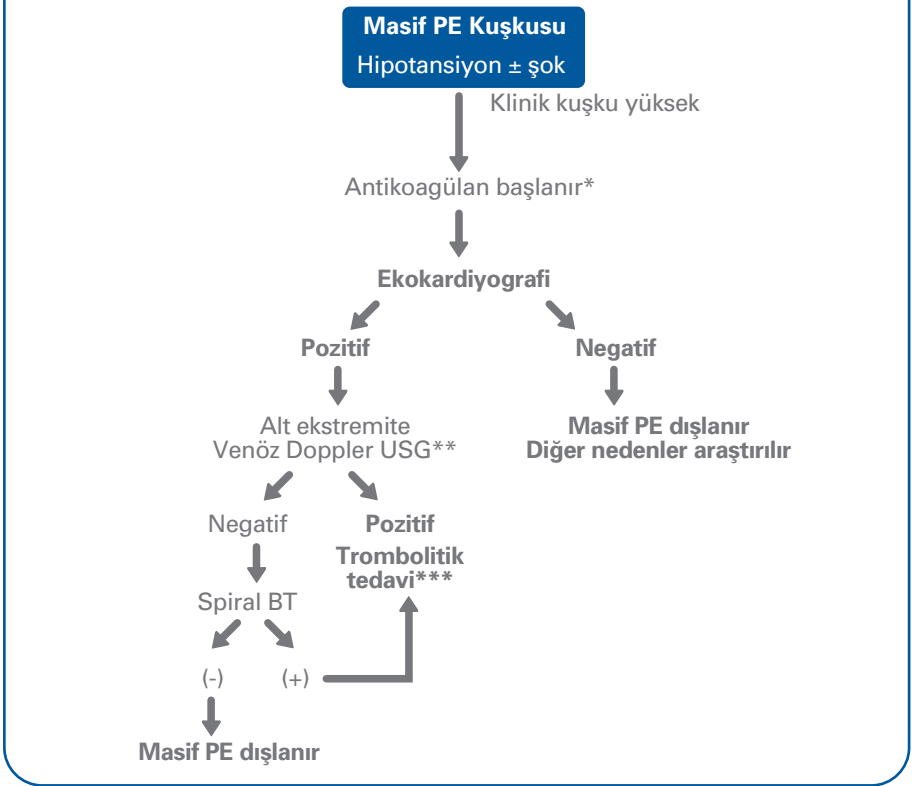
Yaşlı ve altta yatan ağır ek hastalığı bulunan PE kuşkusu olan hastalarda klinik skorlamanın öngörü değeri ve D-dimer testinin güvenilirliği azalır, bu nedenle önerilmemektedir. İleri yaşlarda ve başta KOAH olmak üzere herhangi bir kardiyopulmoner hastalık varlığında yüksek olasılıklı V/Q sintigrafinin pozitif öngörü değeri de düşer. Bu hastalarda ilk tanı yöntemi kontrastlı çoklu detektörlü spiral BT anjiyografi olmalıdır. Çoklu detektörlü BT anjiyografi ile aynı seansta alt ekstremitte BT venografi yapılması tanı şansını arttırmaktadır.⁸

Hemodinamik olarak stabil (normotansif) olmalarına karşın sağ ventrikül yüklenme bulgu ve belirtileri gösteren submasif PE olgularına; özellikle ağır hipoksisi, EKG'de V₁-V₅ derivasyonlarında negatif T'leri, S₁Q₃T₃ veya psödoinfarktüs paterni (QR), sintigrafide bilateral yaygın segmenter tutulumu olanlar veya spiral BT anjiyografide bilateral santral damarlarında yaygın trombüs saptanmalar veya Pro-BNP ve kardiyak troponin T değerleri yüksek olanlara; ekokardiyografik inceleme yapılmalı ve trombolitik tedavi endikasyonu açısından hasta değerlendirilmelidir.⁸

Masif PE düşünülen hastalarda tanı algoritmaları (Şekil 4)

Mortalitenin yüksek olduğu hemodinamik olarak stabil olmayan (SKB₂≤90 mmHg) masif PE olgularında mortalite ilk saatlerde çok yüksektir. Ani dispne, siyanoz, akut sağ kalp yetersizliği, şok, preşok bulguları ve hipotansiyon gibi masif PE bulgularının varlığında, antikoagülan ilaçlar başlanmalı ve hem masif PE tanısını doğrulamak, hem de bu tabloya neden olabilecek diğer hastalıkların [aort diseksiyonu, miyokard infarktüsü (MI) ve perikard tamponadı gibi] ayırıcı tanısını yapmak için acilen ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Sağ ventriküler disfonksiyon ve/veya dilatasyon bulguları saptanan hastalarda mümkünse hasta başında alt ekstremitte kompresyon ultrasonografisi ile DVT varlığı da araştırılmalıdır. Ultrasonografide pozitif sonuç alınması trombolitik tedaviye başlanması için yeterlidir. Ultrasonografik inceleme yapılamazsa veya sonuç negatif ise hızla spiral BT anjiyografi veya pulmoner anjiyografi yapılması gerekir. Pulmoner anjiyografi tanı ile birlikte tedavinin de yönlendirilmesine de (lokalize fibrinoliz, mekanik fragmantasyon ve perkütan tromboembolektomi gibi) olanak sağlar.

Şekil 4: Masif pulmoner embolizm şüphesi olan hastalarda tanı ve tedavi algoritması⁸



* Hemodinamik instabilite mevcut ise: sıvı ve vazopressör tedavisi yapılır.

** Doppler USG olanağı bulunmayan merkezlerde algoritmik yaklaşım spiral BT ile devam eder.

*** Trombolitik tedavi kontrendike ise pulmoner embolektomi düşünülmelidir.



■ Venöz tromboembolizmde tromboprofilaksi

Venöz tromboembolizm prevalansının yüksekliği, VTE'nin istenmeyen sonuçlarının sıklığı ve tromboprofilaksinin kanıtlanmış etkinliği nedeniyle yüksek riskli hastalarda rutin tromboprofilaksi uygulanması oldukça akılcı bir yaklaşımdır. Farmakolojik tromboprofilaksi kanama riskini artırmaktadır ancak klinik olarak önemli kanama oluşma oranları %1-5 arasındadır. Tromboprofilaksi uygun şekilde kullanıldığında maliyet-etkin bir yöntem olduğu da bilinmektedir.²

Venöz tromboembolizm morbidite ve mortalite yüksek bir hastalık olduğu için, orta ve yüksek riskli cerrahi hastalarına, kalp ve solunum yetersizliği olan riskli dahiliye hastalarına ve yoğun bakımda tedavi gören hastalara tromboprofilaksi yapılması gereklidir.²

Venöz tromboembolizm önemli bir toplum sağlığı sorunu olmasına rağmen VTE olgularında uygun tromboprofilaksi yapılmaması hastayı risk altına sokmaktadır. Hastane medikal ve cerrahi servislerinde VTE riski ve VTE profilaksisine ait gözleme dayalı global bir çalışma olan ENDORSE çalışmasında bu konuyla ilgili önemli bulgular elde edilmiştir. Türkiye'nin de katıldığı 32 ülke, 358 hastane ve 68183 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada, hastanelerde yatan VTE açısından risk altındaki hastaların belirlenmesi ve bu hastalar arasında etkin tromboprofilaksi uygulanan hastaların oranının saptanması amaçlanmıştır.^{7,11}

Çalışmada hastanede yatan hastaların %52'sinin VTE riski altında olduğu, bunların sadece %50'sine American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından önerilen tromboprofilaksi yöntemlerinin uygulandığı görülmüştür. ENDORSE çalışmasının Türkiye verileri incelendiğinde hastanede yatan hastaların (cerrahi + dahili olgular) %36'sının VTE riski altında olduğu, bunların sadece %39'una ACCP tarafından önerilen tromboprofilaksi yöntemlerinin uygulandığı görülmüştür.⁷

Türkiye'de gerçekleştirilen RAISE çalışmasında da çok yüksek riskli hasta gruplarında profilaksinin yeterli derecede kullanılmadığı gösterilmiştir.¹²

ENDORSE çalışmasında hastanede yatan cerrahi hastalarında yapılan değerlendirmede, bu hastaların %64'ünün VTE riski altında olduğu ve bunların da sadece %59'una ACCP tarafından önerilen profilaksinin uygulandığı saptanmıştır. Türkiye verilerinin değerlendirmesinde ise, hastanede yatan cerrahi hastaların %65'inin VTE riski altında olduğu ve bunların da %39'una ACCP tarafından önerilen profilaksinin uygulandığı izlenmiştir.^{7,11}

Hastanede yatan medikal hastalar incelendiğinde ise, bu hastaların %42'sinin VTE riski altında olduğu ve bunların da sadece %40'ına ACCP tarafından önerilen profilaksinin uygulandığı saptanmıştır. Hastanede yatan medikal hastaların %24'ünün VTE riski altında olduğu, bunların sadece %39'una ACCP tarafından önerilen tromboprofilaksi yöntemlerinin uygulandığı görülmüştür.¹¹

ENDORSE çalışmasının bulguları, VTE risk taşıyan hasta prevalansının oldukça yüksek olduğunu ve profilaksi uygulanma oranının artırılması gerektiğini göstermektedir.⁷

Tromboprofilaksiste kullanılan ilaçlar

Venöz tromboembolizmin korunma ve tedavisinde kullanılan mevcut antikoagülan ilaçlar varfarin, standart heparin (SH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), faktör Xa inhibitörleri ve direkt trombin inhibitörleridir.¹³ Ülkemizde var olan ilaçlar ve ruhsatlı endikasyon alanları Tablo 8’de verilmiştir. DMAH’ların SH’ye olan avantajları ise Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 8: Ülkemizde venöz tromboembolizm profilaksi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar¹⁴⁻¹⁶

İlaçlar	Medikal hastalarda VTE tromboprofilaksi endikasyonu	Cerrahi hastalarda VTE tromboprofilaksi endikasyonu	VTE tedavi endikasyonu
Standart heparin	+	+	+
Düşük molekül ağırlıklı heparinler			
• Enoksaparin	+	+	+
• Dalteparin	+	+	+
• Bemiparin	+	+	+
• Nadroparin	-	+	+
• Tinzaparin	-	+	+
• Parnaparin	-	+	+
Fondaparinux (Faktör Xa inhibitörü)	-	Abdominal ve majör ortopedik cerrahi	-
Varfarin sodyum (K vitamini antagonisti)	+	+	+

(+): Ülkemizde endikasyonu bulunmaktadır; (-): Ülkemizde endikasyonu bulunmamaktadır. DMAH’lar üretici firmanın önerdiği dozlarda kullanılmalıdır.

Tablo 9: Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin standart heparine kıyasla avantajları⁸

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

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, SH: Standart heparin



Farmakolojik tromboprolaksi veya antikoagülen kullanımına karar verildiğinde kanamayı kolaylaştıran durumlar ve risk faktörleri mutlaka gözden geçirilmelidir (Tablo 10).

Tablo 10: Kanamayı kolaylaştıran risk faktörleri¹⁷

- Kanama (aktif ve kontrol edilemeyen) varlığı
- Edinsel kanamalı hastalıklar (akut karaciğer yetersizliği gibi)
- Tedavi edilmemiş kalıtsal kanamalı hastalıklar (hemofili ve von Willebrand hastalığı gibi)
- Bilinen pıhtılaşma bozukluğunun varlığı
- Standart heparin veya DMAH'lara aşırı duyarlılık
- Heparine bağlı trombositopeni
- Antitrombositler ilaç kullanımı (özellikle klopidogrel, ASA)
- Eşzamanlı olarak kanama riskini artırdığı bilinen antikoagülenlerin kullanımı (INR>2 olacak şekilde varfarin kullanımı)
- Gelecek 12 saat içinde veya son 4 saat içinde lomber ponksiyon/epidural/spinal anestezi uygulanma beklentisi
- Akut inme
- Trombositopeni (trombosit sayısı <50000/mm³)
- Kontrol altında olmayan sistolik hipertansiyon (≥230/120 mmHg)
- Bazı cerrahi girişimler, ciddi böbrek yetersizliği gibi durumlar

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, **ASA:** Asetil salisilik asit

Tromboprofilaksinin zamanlaması

Venöz tromboembolizm profilaksisi risk ve fayda arasında bir denge gerektirir. Trombozu önleme ile kanama riskinin artması arasındaki bu dengede tromboprofilaksinin başlama zamanı önemlidir. Eğer ilaç cerrahiden uzun süre önce verilirse ameliyat sırasındaki kan seviyesi profilaksi için yeterli olmayabilir, aksine cerrahiye çok az zaman kala verilirse cerrahi sırasında kanama riski artabilir. Medikal hastalarda da tromboprofilaksi yapılması düşünüldüğünde, 40 yaşından büyük, 3 günden uzun süreyle yatağa bağımlı ve akut hastalığı olan hastalara verilmelidir.⁶

Tromboprofilaksinin zamanlamasına ilişkin öneriler:

- ***Majör cerrahi girişimlerde tromboprofilaksi amacıyla DMAH kullanılan hastalarda, tromboprofilaksiye ameliyattan önce veya sonra başlanabilir (Çok güçlü öneri).***
- ***Majör cerrahi girişimlerde tromboprofilaksi amacıyla fondaparinuxs kullanılan hastalarda, tromboprofilaksiye ameliyattan 6-8 saat sonra veya ertesi gün başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).***
- ***Cerrahi girişimden önce yatmış olan hastalara profilaksi 12 saat önce, aynı gün gelmiş hastalarda 6-8 saat sonra başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).***
- ***Üç günden uzun süreyle yatağa bağımlı olacağı tahmin edilen riskli medikal hastalarda tromboprofilaksiye hemen başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).***



Kılavuzda kullanılan öneri dereceleri

Kılavuzda yapılan öneriler ACCP, ICN ve diğer kaynaklarda verilen kılavuzların önerileri dikkate alınarak geliştirilmiş ve kolay anlaşılabilir bir hale getirilmiştir. Öneriler istatistiksel güçlerine göre çok güçlü öneri, güçlü öneri ve zayıf öneri olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 11). Öneriler hem metin olarak, hem de özetlenmiş tablo olarak verilmiştir.

Tablo 11: Kılavuzda kullanılan öneri dereceleri

Destekleyen Kanıtların Metodolojik Gücü	Sonuç	Ulusal Kılavuz Önerileri
Önemli kısıtlılık olmayan RKÇ'ler	Çok güçlü öneri; pek çok koşulda çoğu hastaya istisnasız uygulanabilir	Çok güçlü öneri
RKÇ yok, ancak güçlü RKÇ sonuçlarından çıkarım yapılabilir veya gözlemsel çalışmalardan önemli miktarda kanıt	Çok güçlü öneri; çoğu koşulda çoğu hastaya uygulanabilir	
Önemli kısıtlılıkları bulunan RKÇ'ler (tutarsız sonuçlar, metodolojik sorunlar)	Çok güçlü öneri; çoğu hastaya uygulanma olasılığı yüksek	
Gözlemsel çalışmalar	Orta güçte öneri; daha güçlü kanıtlar bulunduğu değiştirilir	Güçlü öneri
Önemli kısıtlılık olmayan RKÇ'ler	Orta güçte öneri; en iyi seçim hastanın koşullarına veya sosyal değerlere göre değiştirilir	
RKÇ yok, ancak güçlü RKÇ sonuçlarından çıkarım yapılabilir veya gözlemsel çalışmalardan önemli miktarda kanıt	Zayıf öneri; en iyi seçim hastanın koşullarına veya sosyal değerlere göre değiştirilir	Zayıf öneri
Önemli kısıtlılıkları bulunan RKÇ'ler (tutarsız sonuçlar, metodolojik sorunlar)	Zayıf öneri; bazı koşullardaki bazı hastalara alternatif yaklaşımlarda bulunulması daha iyi olabilir	
Gözlemsel çalışmalar	Çok zayıf öneri; diğer alternatifler eşit derecede mantıklı olabilir	

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

Cerrahi Hastalarında Venöz Tromboembolizm ve Tromboprofilaksi

Venöz tromboembolizm sık görülen, toplum sağlığını tehdit eden bir sorundur. Cerrahlar kanamayı kontrol ettikleri gibi trombozu da kontrol etmeye çalışmalıdırlar. Genel cerrahlar özellikle abdominal cerrahi, meme cerrahisi, travma ve kanser cerrahisiyle VTE arasındaki ilişkiyi iyi bilmelidir. Venöz tromboembolizmin küratif tedavisinin olmaması nedeniyle oluşmasını engellemek gereklidir. Venöz tromboembolizm bir anlamda profilaksi ile anılmaktadır ve her cerrah profilaksi ilkeleri konusunda donanımlı olmalıdır.⁶

■ Genel cerrahi

Genel cerrahi uygulanan 20 yaş üstü hastalarda yapılan çalışmalarda, tromboprofilaksi yapılmadığında cerrahi girişim sonrası VTE görülme sıklığının %15-30 arasında olduğu görülmüştür. Ölümcül PE oranı ise %0.2-0.5 arasındadır. Kanser hastalarında VTE gelişme riski kanser olmayanlardan 6 kat yüksektir. Cerrahi girişim yapılan kanser hastalarında DVT riski, 2 kat, ölümcül PE riski ise 3 kattan fazla artmaktadır. Bu hastalarda, genel perioperatif bakımın iyileştirilmesi, daha hızlı mobilizasyon, daha çok bölgesel anestezi ve tromboprofilaksi kullanılması VTE riskini düşüren faktörlerdir. Yaşlı hastalardaki daha büyük ameliyatlar, preoperatif kemoterapi kullanılması, daha kısa süre tromboprofilaksi uygulanması gibi faktörler ise VTE gelişme riskini artırmaktadır.^{6,18}

Kanser, geçirilmiş VTE, obezite ve gecikmiş mobilizasyon gibi klasik risk faktörlerinin bulunması genel cerrahi hastalarında VTE riskini etkilemekte ve yaş bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Anestezi tipi de önemlidir. Farmakolojik tromboprofilaksi yapılmadığı durumlarda DVT görülme sıklığının spinal/epidural anestezi hastalarında genel anesteziye göre daha düşük olduğu görülmüştür.^{6,18}



Ülkemizde 20 merkezde yapılan RAISE çalışmasında genel cerrahi kliniklerinde yatarak tedavi edilen hastalardaki VTE risk faktörleri incelenmiş, genel cerrahların günlük pratiklerinde bu hastalara yaklaşımları değerlendirilmiştir. 18-96 yaş arası 1472 hastanın değerlendirildiği çalışmada toplanan veriler, cerrahi kliniklerindeki hastaların %62.1'inin VTE açısından yüksek risk taşıdığını göstermiştir. Ancak bu hastaların sadece %65.9'una profilaksi uygulandığı görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları VTE risk değerlendirme formlarının kullanılmasının VTE profilaksi uygulamasını anlamlı derecede artırdığını göstermektedir.¹²

Uluslararası ENDORSE çalışmasında da profilaksi uygulamasının yetersiz olduğu saptanmıştır.^{7,11}

Birçok randomize klinik çalışma ve meta-analizlerin sonuçlarına dayanarak, majör genel cerrahi ameliyatlarını takiben rutin olarak trombotik profilaksi uygulanması önerilmektedir. Hem düşük doz SH hem de DMAH kullanılması genel cerrahi girişimi sonrası asemptomatik DVT ve semptomatik VTE gelişme riskini en az %60 azaltmaktadır.⁶

Bir meta-analiz değerlendirmesinde, DMAH kullanılan hastalarda asemptomatik DVT ve semptomatik VTE görülme oranında trombotik profilaksi yapılmayan hastalara göre %70'in üzerinde azalma sağlandığı gösterilmiştir.⁶

Postoperatif DVT riski ameliyattan sonra 1-2 hafta içinde en yüksek düzeydedir, bu nedenle ölümcül PE gibi VTE komplikasyonları geç dönemde görülür. Abdominal veya pelvik kanser cerrahisi uygulanan hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada, ameliyat sonrası ortalama dokuz gün veya 28 gün enoksaparin 40 mg trombotik profilaksisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmanın 25 ve 31. günleri yapılan venografi bulgularına göre uzun süreli trombotik profilaksi yapılan grupta DVT oranı anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (%12'ye karşılık %5; p=0.02). Majör abdominal cerrahi uygulanan 427 hastayla yapılan bir başka kontrollü çalışmada, 1 hafta süreyle dalteparin verilen hastaların %16'sında DVT görülürken, 4 hafta süreyle trombotik profilaksi uygulanan hastalarda bu oran %7 olarak saptanmıştır (p=0.012).⁶

Ülkemizde genel cerrahi hastalarının profilaksisinde SH, bemiparin, dalteparin, enoksaparin, nadroparin, parnaparin, tinzaparin ve abdominal cerrahide fondaparinux endikasyon almıştır.¹⁶

Her hastaya cerrahi işlemden önce, cerrahi işlem tipi, altta yatan ve/veya eşlik eden hastalık ve yaşına göre VTE gelişimi açısından risk değerlendirilmesi yapılması gereklidir. Tablo 12'de kullanımı kolay olan bir risk faktörü skorlaması verilmiştir.

Tablo 12: Genel cerrahi hastalarında risk faktör skorlaması¹⁹⁻²¹

1 puan değerindeki risk faktörleri	2 puan değerindeki risk faktörleri	3 puan değerindeki risk faktörleri	5 puan değerindeki risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> ● 41-60 yaş ● Planlanmış minör cerrahi ● Geçirilmiş majör cerrahi (<1ay) ● Varis ● İnflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü ● Bacakta şişlik ● Obezite (BKİ>25) ● Akut miyokard infarktüsü ● Konjestif kalp yetersizliği (<1ay) ● Sepsis (<1ay) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 60-74 yaş ● Artroskopik cerrahi ● Mevcut ya da geçirilmiş kanser ● Majör cerrahi (>45 dakika) ● Laparoskopik cerrahi (45 dakika) ● Yatağa bağımlı hasta ● Sabitleyici alçı atel sargı (<1ay) ● Santral venöz girişim 	<ul style="list-style-type: none"> ● >75 yaş ● DVT / PE hikayesi ● Ailevi tromboz öyküsü ● Faktör-V-Leiden pozitifliği ● Protrombin G20210A pozitifliği ● Yüksek serum homosistein değerleri ● Lupus antikoagülan pozitifliği ● Antikardiyolipin antikorları pozitifliği ● Diğer konjenital veya edinsel trombofililer 	<ul style="list-style-type: none"> ● Elektif majör alt ekstremitte artroplastisi ● Kalça, pelvis veya bacak kırığı (<1ay) ● İnme (<1 ay) ● Akut spinal kord hasarı (felç) (<1ay)

Kadınlara ilgili risk faktörleri (her biri 1 puan)

- Oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi (HRT) kullanımı
- Hamilelik veya postpartum (<1ay)
- Açıklanamayan ölü doğum, toksemili veya gelişme gerikli prematüre doğum, tekrarlayan spontan düşük ≥ 3

Toplam risk faktörü skoru ve tromboprofilaksi önerileri

0-1	Düşük Risk	Erken mobilizasyon
2	Orta Risk	DMAH (24 saat ara ile iki doz, gerekirse 7-10 güne kadar)
3-4	Yüksek Risk	DMAH (7-10 gün-hastaya göre karar verilecek)*
≥ 5	Çok Yüksek Risk	DMAH, BEÇ ve APK (1 ay)

VTE profilaksisi ameliyattan 1 gece önce başlar. *Kanser cerrahisinde 1 ay süreli tromboprofilaksi yapılabilir.

BKİ: Beden kütle indeksi; **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı



Genel cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- *Küçük girişimler yapılan ve ek bir tromboembolik risk faktörü bulunmayan büyük riskli genel cerrahi hastalarında, erken ve sık mobilizasyon dışında özgül tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Çok güçlü öneri).*
 - *Selim hastalıklar nedeniyle büyük girişimler yapılan orta derecede riskli genel cerrahi hastalarında, DMAH, düşük doz SH veya fondaparinuks ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Tümü çok güçlü öneri).*
 - *Kanser nedeniyle büyük girişimler yapılan yüksek derecede riskli cerrahi hastalarında, DMAH, düşük doz SH ile günde üç kez veya fondaparinuks ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Tümü çok güçlü öneri).*
 - *Özellikle yüksek riskli, VTE için multipl risk faktörleri bulunan genel cerrahi hastalarında, farmakolojik bir yöntemle mekanik bir yöntem kombine edilmelidir (Güçlü öneri).*
 - *Yüksek kanama riski olan genel cerrahi hastalarında, mekanik tromboprofilaksi yöntemleri kullanılmalıdır (Çok güçlü öneri). Kanama riski azaldığında mekanik yöntemin yerine farmakolojik tromboprofilaksi uygulanmalı ya da ona eklenmelidir (Güçlü öneri).*
 - *Büyük genel cerrahi girişimleri uygulanan hastalarda, tromboprofilaksi hastaneden taburcu olana kadar sürdürülmelidir (Çok güçlü öneri). Majör kanser cerrahisi yapılan ya da daha önce VTE geçirmiş olan hastalar gibi yüksek riskli hastalarda tromboprofilaksi taburcu olduktan sonra 28 gün boyunca sürdürülmelidir (Güçlü öneri).*
 - *VTE riski olan ve farmakolojik tromboprofilaksi kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda tromboprofilaksi için tek başına mekanik profilaksi önerilmemektedir (Çok güçlü öneri).*
 - *VTE profilaksisinde asetil salisilik asitin yararı yoktur ve önerilmemektedir (Çok güçlü öneri).*
-

Tablo 13: Genel cerrahi tromboprolifaksisinde ulusal kılavuz önerileri

Cerrahi prosedür	Risk faktörleri	Farmakolojik profilaksi	BEÇ	APK	APK+ BEÇ	BEÇ+ FP	APK+ FP	BEÇ+APK+ FP
Benign hastalık için majör cerrahi		Çok güçlü öneri						
Majör kanser cerrahisi		Çok güçlü öneri						
Tüm cerrahi prosedürler	VTE için çoklu risk faktörleri					Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri
Tüm cerrahi prosedürler	Kanama riski yüksekse		Çok güçlü öneri	Çok güçlü öneri				
Tüm cerrahi prosedürler	Kanama riski azaldığında				Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri

APK: Aralıklı pnömotik kompresyon; BEÇ: Basıncı elastik çorap; FP: Farmakolojik profilaksi

■ Obezite Cerrahisi

Son 15 yıldır obezite amacıyla yapılan işlemlerde çok fazla artış olmuştur. ABD'de morbid obezite nedeniyle yılda 100.000'in üzerinde ameliyat yapılmaktadır. En sık yapılan obezite cerrahi girişimi Roux-en-Y gastrik baypas operasyonudur, diğer girişimler gastrik bantlama, vertikal bantlama gastroplastisi ve biliopankreatik diversiyondur. Bu girişimler açık ya da laparoskopik olarak yapılabilmektedir, hastanede kalış süresi laparoskopik girişimlerde daha kısa olmaktadır.⁶

Obezite cerrahisi sonrası VTE görülme sıklığı, kullanılan tromboprolifaksi ve değerlendirme ölçütlerindeki farklılıklar nedeniyle çok değişik oranlarda bildirilmektedir.⁶ Obezite cerrahisi sonrası VTE'yi kolaylaştıran risk faktörleri ileri yaş, daha önce geçirilmiş VTE ve anastomoz kaçağı bulunmasıdır. Yapılan bir incelemede açık ya da laparoskopik olarak yapılan obezite operasyonları arasında PE oluşması açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.⁶

Obezite cerrahisi hastalarında tromboprolifaksi önerileri:

- **Obezite cerrahisi uygulanan hastanede yatan hastalarda DMAH, günde üç kez düşük doz SH, fondaparinux ya da bunların biriyle birlikte APK uygulanmalıdır (Tümü güçlü öneri).**
- **Obezite cerrahisi uygulanan yatan hastalarda DMAH veya düşük doz SH, obez olmayan hastalarda kullanılan dozdan daha yüksek dozda kullanılmalıdır (Zayıf öneri).**



■ Endokrin Cerrahi

Tiroid hastalığı olan kişilerde von Willebrand faktörü anormalliklerine bağlı olarak pıhtılaşma bozuklukları olduğu bilinmektedir. Hipertirodiye bağlı vWF yükselmesinin trombosit fonksiyonlarının artmasına neden olduğu saptanmıştır.²² Ayrıca hipotirodisi olan hastalarda da benzer bir durumun söz konusu olabileceği düşünülmektedir.^{22,23}

Tiroid kanseri olan hastalar da yüksek risk altındadırlar. Bu hastalarda da risk sınıflandırmasına göre uygun profilaksinin yapılması önerilir.⁶

■ Laparoskopik Cerrahi

Laparoskopi ile tromboembolik risk ilişkisi belirsizdir. Bu nedenle laparoskopi hastalarına tromboprofilaksi uygulaması tartışmalıdır. Ancak, VTE profilaksisi açısından laparoskopik girişimlerle açık cerrahi girişimler arasında fark bulunmamaktadır.⁶

Laparoskopik cerrahide oluşan cerrahi travma açık cerrahiye göre daha azdır, ancak pıhtılaşma sistemi aktivasyonu iki yöntemde de benzerdir. Pnömooperitonyum ve ters Trendelenburg pozisyonu bacadan venöz dönüşü azaltacağı için venöz staz oluşur. Laparoskopik işlem uygulanan hastalar açık yöntemlere göre daha çabuk taburcu olmaktadır, ancak evde mobilize olmaları daha hızlı değildir.⁶

Yapılan toplum temelli bir çalışmada, 105850 laparoskopik kolesistektomi uygulaması sonrasında %0.2 oranında VTE gelişimi görülmüştür. Bu oran açık kolesistektomide %0.5'tir.⁶

Laparoskopik cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- *Ek risk faktörü olmayan laparoskopik girişim uygulanan hastalarda erken mobilizasyon dışında rutin tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Çok güçlü öneri).*
- *Laparoskopik girişim uygulanan ek VTE riski bulunan hastalarda DMAH, düşük doz SH veya mekanik yöntemlerle tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Tümü güçlü öneri).*

Tablo 14: Laparoskopik cerrahi tromboprofilaksisinde ulusal kılavuz önerileri

Cerrahi prosedür	Risk faktörleri	Farmakolojik profilaksi	BEÇ	APK	APK+ BEÇ	BEÇ+ FP	APK+ FP	BEÇ+APK+ FP
Laparoskopik cerrahi	VTE için ek risk faktörleri	Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri

APK: Aralıklı pnömotik kompresyon; BEÇ: Basıncı elastik çorap; FP: Farmakolojik profilaksi

■ Göğüs Cerrahisi

Göğüs cerrahisi hastalarında VTE riski olduğundan düşük sanılmaktadır. Göğüs cerrahisi hastalarının çoğu kanser hastasıdır, yaşlıdır ve önemli bir kısmı geç mobilize olur. Majör göğüs cerrahisinden ve özellikle pulmoner rezeksiyondan sonra PE oluşma oranı %5'e ulaşmaktadır. Bu hastalarda ölümcül PE oranı ise %1.3'tür. Lobektomi veya pnömonektomi sonrası DVT sıklığı ise %18-51 arasında değişmektedir.⁶

Göğüs cerrahisi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- **Majör göğüs cerrahisi uygulanan hastalarda, DMAH, düşük doz SH veya fondaparinux ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Tümü güçlü öneri).**
- **Yüksek kanama riski olan göğüs cerrahisi hastalarında mekanik tromboprofilaksi yöntemleri uygulanmalıdır (Güçlü öneri).**

■ Damar Cerrahisi

Vasküler rekonstrüksiyon sonrası oklüzyonu önlemek için hastaların çoğuna heparin veya dekstran gibi antitrombotik ajanlar ve ASA ya da klopidogrel gibi trombosit inhibitörleri verilmektedir. Spesifik tromboprofilaksi uygulanmadığında vasküler cerrahi yapılan hastaların %15-25'inde VTE gelişmektedir.⁶

Damar cerrahisi hastalarında rutin olarak tromboprofilaksi uygulaması önerilmemektedir. Çünkü VTE riski göreceli olarak düşüktür; çoğu vasküler cerrahi hastası intraoperatif olarak antikoagülan ve postoperatif olarak antitrombosit ilaç kullanmaktadır. Bu konudaki sınırlı sayıda çalışmaların sonuçlarına göre, VTE profilaksisinin yan etkilerle kıyaslandığında faydasına dair yeterli kanıt yoktur. Cerrahlar tromboprofilaksi uygulama kararını hastaların risk durumlarına göre vermelidirler. Eğer tromboprofilaksi uygulanacaksa DMAH, düşük doz SH veya fondaparinux kullanılması önerilmektedir.⁶

Damar cerrahisi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- **Ek risk faktörü olmayan vasküler cerrahi hastalarında rutin tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Zayıf öneri).**
- **Majör vasküler cerrahi uygulanan ve ek tromboembolik risk faktörleri bulunan hastalarda, düşük doz SH, DMAH veya fondaparinux ile tromboprofilaksi önerilmektedir (Zayıf öneri).**



■ Koroner Arter Cerrahisi

Kardiyak cerrahi hastalarında VTE genellikle önemli bir problem olarak kabul edilmez, zira çoğunlukla bu hastalara sistemik heparin verilir, ASA ya da klopidogrel gibi antitrombosit veya oral antikoagülan almaktadırlar ve ameliyat sonrası erken mobilize edilirler. Buna rağmen koroner arter baypas cerrahisi uygulanan hastaların bazıları birden fazla VTE risk faktörü taşımaktadır, bazılarının hastanede kalma süreleri uzamakta ve hareketlilikleri kısıtlanmaktadır, bu nedenle bu hastalara rutin tromboprofilaksi önerilmektedir.⁶

Koroner cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- ***Koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda, DMAH, düşük doz SH veya mekanik tromboprofilaksi yöntemleri uygulanmalıdır (Güçlü öneri).***
- ***Bu olgularda profilaktik olarak DMAH kullanımı, SH kullanımına tercih edilmelidir (Zayıf öneri).***
- ***Kanama riski yüksek olan koroner arter baypas cerrahisi hastalarında mekanik tromboprofilaksi yöntemleri uygulanmalıdır (Güçlü öneri).***

■ Nöroşirurji

Intrakraniyal kanama geçiren hastalarda DVT ve PE risklerinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir.²⁶ Majör nöroşirurji girişimleri yapılan hastaların postoperatif VTE riskinin ise orta derecede arttığı kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda DVT riskinin %22'ye kadar çıktığı, proksimal DVT riskinin ise %5 civarında olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda intrakraniyal cerrahi, malignite, uzun süreli girişimler, alt ekstremitelerde güçsüzlük ve ileri yaş VTE riskini artıran faktörlerdir.⁶ Elektif omurga cerrahisi yapılan hastalarda %18 oranında VTE saptanmıştır.²⁷ Malign beyin tümörlü hastalar özellikle yüksek risk taşıyor; gliomalı hastalarla yapılan bir çalışmada semptomatik DVT riskinin %31 kadar yüksek olduğu saptanmıştır.⁶

Nöroşirurji cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- ***Majör nöroşirurji hastalarına rutin olarak tromboprofilaksi yapılması önerilir. Tromboprofilaksi hastanede yatılan süre boyunca sürdürülmelidir. Yatağa bağlılığı devam eden hastalarda bu süre uzatılabilir (Çok güçlü öneri).***
- ***Önerilen tromboprofilaksi yöntemleri; APK (Çok güçlü öneri), DMAH (Çok güçlü öneri) ve SH'dir (Zayıf öneri).***
- ***Tromboz riski yüksek olan majör nöroşirurji hastalarında mekanik ve farmakolojik tromboprofilaksi birlikte uygulanabilir (Zayıf öneri).***

■ Plastik Cerrahi

Plastik cerrahi genel hasta riskleri açısından genel cerrahi ile benzer olmasına karşın profilaksi uygulanma oranları düşüktür. Yalnızca plastik cerrahinin alanına giren operasyonlardan vücut şekillendirme girişimleri en yüksek VTE riskine sahip işlemlerdir. Plastik cerrahideki ilk VTE sıklığı bildiriminde abdominoplasti hastalarında DVT insidansı %1.1, PE insidansı %0.8 olarak belirtilmiştir. Abdominoplasti, diğer abdominal ve pelvik cerrahi girişimlerle birlikte uygulandığında bu oranlar daha da yüksek olmaktadır. Çevresel vücut şekillendirme girişimiyle masif kilo azalması sağlanan hastalarda VTE insidansı %5.7-%9.6 arasında değişmektedir.²⁴

Plastik cerrahi girişim nedeniyle hastaneye yatırılan tüm hastalar orta-yüksek risk gruplarına girmektedir ve profilaksi uygulanması gerekmektedir. Risk düzeyi belirlenmesinde operasyonun uzunluğu ve anestezi tipi en önemli faktörleri oluşturmaktadır. Ayakta tedavi edilen sağlıklı hastalar düşük riskli gruba dahil olurken; 0-4 risk faktörü bulunan ve hastaneye yatması gereken plastik cerrahi hastaları ve abdominoplasti yapılanlar orta risk grubuna dahildir. Yüksek risk grubunda ise 4'ten fazla risk faktörü bulunan ve hastanede yatırılarak opere edilen hastalar yer alır (Tablo 12). Vücut şekillendirme operasyonu ile birlikte intraabdominal veya pelvik girişimler yapılan hastalar bu gruba dahildir.²⁴

Tablo 12'de verilen risk skorlamasında skoru 8'in üzerinde bulunanlarda VTE profilaksisi önerilmektedir.²⁵

Plastik cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- **Düşük risk grubunda erken mobilizasyon ve operasyon sırasında uygun pozisyon verilmesi yeterlidir. Girişimin 1 saatten, sedasyonun 2 saatten uzun olması durumunda mekanik yöntemler önerilir (Zayıf öneri).**
- **Orta derecede riskli hastalarda farmakolojik profilaksi yapılmalıdır, kontrendikasyon varlığında mekanik yöntemler uygulanır (Zayıf öneri).**
- **Yüksek riskli hastalarda ise farmakolojik profilaksiye ek olarak mekanik yöntemler kullanılır. Kontrendikasyon varlığında yalnızca mekanik profilaksi yapılabilir (Zayıf öneri).**

■ Ürolojik Cerrahi

Majör ürolojik cerrahi sonrasında en sık görülen cerrahi dışı komplikasyon VTE'dir, görülme sıklığı %1-5 arasındadır. Bu hastalardaki VTE risk faktörleri, ileri yaş, malignite, transüretal girişimler, pelvik cerrahi ve intraoperatif olarak litotomi pozisyonunun kullanılmasıdır. Üroloji alanındaki VTE ve VTE'den korunma konusundaki bilgilerin



çoğu açık prostatektomi hastalarından sağlanmıştır. Majör renal cerrahi ve transplantasyon, radikal sistektomi ve üretral rekonstrüksiyon gibi diğer ürolojik girişimlerde yüksek tromboz riskiyle ilişkilidir ve tromboprofilaksi gerektirir.⁶

Ürolojik cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- *Transüretral veya diğer düşük riskli girişim uygulanan hastalarda erken mobilizasyon dışında rutin tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Çok güçlü öneri).*
- *Tüm majör, açık ürolojik operasyon geçiren hastalarda rutin olarak tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).*
- *Aktif kanaması olan veya yüksek kanama riski olan ürolojik cerrahi hastalarında mekanik tromboprofilaksi uygulanmalı (Çok güçlü öneri), kanama riski azaldığında mekanik yöntemin yerine farmakolojik tromboprofilaksi uygulanmalı ya da ona eklenmelidir (Güçlü öneri).*
- *Açık, majör ürolojik cerrahi yapılan hastalara SH (Çok güçlü öneri), DMAH (Güçlü öneri), mekanik tromboprofilaksi (Çok güçlü öneri) veya farmakolojik ve mekanik tromboprofilaksi kombinasyonları (Güçlü öneri) uygulanmalıdır.*

Jinekolojik Cerrahi

Jinekolojik operasyonlar sonrasında görülen ölümlerin %40 kadar büyük bir kısmından PE sorumludur ve çoğu PE'nin öncesinde DVT oluşur. Tromboprofilaksi yapılmayan hastalarda DVT insidansı benign hastalıklar nedeniyle majör jinekolojik cerrahi uygulanan hastalarda %6.2-29.1 iken, malign bir jinekolojik hastalık nedeniyle majör cerrahi uygulanan hasta grubunda bu oran %19.6-%37.9'dur. Perioperatif DVT'nin oluşma zamanına bakıldığında %50'sinin operasyon sırasında, %25'inin postoperatif ilk 72 saatte, %5'inin ise postoperatif ilk haftadan sonra oluştuğu görülmektedir. Bu açıdan özellikle erken dönemde önlem almak son derece önemlidir.²⁸

Jinekolojik kanser cerrahisi uygulanan hastalarda günde iki kez düşük doz SH profilaksisi, benign hastalıklara kıyasla daha az koruma sağlamaktadır. Bu hastalarda günde üç kez düşük doz SH veya günlük 4000 U dozda DMAH daha etkili görünmektedir.⁶

Jinekolojik cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- *Ek risk faktörü olmayan küçük jinekolojik cerrahi hastalarında erken mobilizasyon dışında rutin tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Çok güçlü öneri).*
- *Laparoskopik girişim uygulanan jinekolojik cerrahi hastalarında erken mobilizasyon dışında rutin tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Çok güçlü öneri).*
- *Laparoskopik girişim uygulanan ek VTE riski bulunan jinekolojik hastalarda DMAH, düşük doz SH, mekanik tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Güçlü öneri).*

- **Majör jinekolojik cerrahi uygulanan tüm hastalarda rutin olarak tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri)**
- **Majör jinekolojik cerrahi girişim yapılan hastaların profilaksisine hastaneden taburcu olana kadar devam edilmelidir (Çok güçlü öneri).**
- **Majör kanser cerrahisi geçiren veya VTE öyküsü bulunanlar gibi yüksek riskli jinekoloji hastalarında, tromboprofilaksinin hastaneden taburcu olduktan sonra 28 güne kadar DMAH ile sürdürülmesi önerilir (Zayıf öneri).**

■ Gebelikte Venöz Tromboembolizm Profilaksisi ve Gebelik ile İlgili Komplikasyonların Engellenmesi

Gebelikte VTE riskinin artmasının yanı sıra gebelik komplikasyonları da ortaya çıkabilmektedir. Gebe kadınlar DVT açısından yüksek risk altındadır ve gebelikte VTE önemli bir maternal mortalite nedenidir.^{29,30,31} Gebelik sırasında her 1000 kadından 0.7'sinde venöz tromboz görülmektedir. Bu risk gebe olmayan kadına göre 6 kat yüksektir. Loğusalıkta ise risk gebelik dönemine göre 3-4 kat daha fazladır. Gebelik döneminde bacakta görülen DVT'lerin %80'i sol tarafta lokalize olmaktadır, gebelik dışında ise bu oran %55 civarındadır. Gebelik DVT'lerinin %70'i, embolizasyona daha yatkın olan iliofemoral bölgede görülür, oysa gebelik dışında bu oran %9'dur.³² Gebe kadınlarda tekrarlayıcı VTE oranı ise %1.4-11.1 arasında değişmektedir.¹³ Her on DVT'den biri PE ile sonuçlanmaktadır. Pulmoner embolizm insidansı 1000 doğumda 2'dir. Gebelikte görülen tüm DVT'lerin %20'si ilk trimesterde karşımıza çıkmaktadır, ikinci trimesterde bu oran %33, üçüncüde ise %47'dir.²⁹

Gebelikte venöz tromboembolizm risk faktörleri

Venöz tromboembolizm için gebelikte ilişkili risk faktörleri anne yaşının yüksek olması, trombofili, ailesinde ya da kendisinde tromboz öyküsü bulunması ve obezitedir. Trombofilik hastalarda tromboz riskinin düzeyi, trombofilinin derecesine bağlıdır. Gebelikte genetik trombofilide protein C, S ve antitrombin eksikliği ve aktive protein C direnci görülebilir. Gebelikte homozigot ya da birleşik mutasyonlar ya da antitrombin eksikliği riski yükselten genetik bozukluklardır. Ayrıca klinik olarak en az 2 veya daha fazla atak geçirmiş gebeler de yüksek riskli grupta sayılmalıdır.^{13,32}

Gebelikte tromboemboliye bağlı komplikasyonlar

Maternal tromboemboliye bağlı istenmeyen olaylar 36 hafta ve daha öncesinde şiddetli preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (İUGG), 20 hafta ve sonrasında fetal kayıp ve plasenta ablasyonudur ve yaklaşık prevalansları %8'dir. Gebelikte komplikasyon sıklığı takip eden gebeliklerde hızla artmaktadır.¹³



Şekil 5: Gebelikte venöz tromboembolizm risk değerlendirmesi ve profilaksisi¹³

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

* Hekimin kullanılmasını zorunlu gördüğü durumlarda kullanılmalıdır.

- **
- Profilaktik DMAH
 - Dalteparin 5000 U deri altı yolu ile günde bir kez
 - Enoksaparin 40 mg deri altı yolu ile günde bir kez
 - Tinzaparin 75 U/kg deri altı yolu ile günde tek doz
 - Ayarlanmış doz DMAH
 - Dalteparin 200 U/kg deri altı yolu ile
 - Tinzaparin 175 U/kg deri altı yolu ile
 - Enoksaparin 1.5 mg/kg deri altı yolu ile
 - En azından ilk tedavi günde iki kez
 - Lohusalıkta INR 2-3 arası varfarin veya DMAH
 - Postpartum profilaksi en az 6 hafta olmalıdır.

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran

Gebelikte venöz tromboembolizm profilaksisi ve gebelik ile ilişkili komplikasyonların engellenmesi

Gebelikte risk değerlendirmesi ve profilaksi önerileri Şekil 5'te verilmiştir. Venöz tromboembolizm profilaksisi; mekanik yöntemler, ilaç tedavisi ve genel yöntemler olarak üç bölümde değerlendirilir.³³

Mekanik yöntemler

Basıncılı elastik çorap ve APK kullanılabilecek yöntemlerdir. Amaç, venöz drenajı artırmak ve stazı azaltmaktır. Kanama riski taşımadıkları için, kanama riski olan hastalarda tercih edilir. Antikoagülan tedaviye oranla etkileri sınırlıdır. Çoğunlukla antikoagülan tedavinin yanında destekleyici olarak kullanılır. Aralıklı pnömotik kompresyon tedavisi cihazları, 10 saniyelik aralıklarla baldır ve uyluk kaslarına 35-40 mmHg basınç uygulayarak fibrinolizi stimüle ederler.³³

Antikoagülan kullanımı

Gebelikte tromboprofilaksi uygulamasına ilişkin öneriler, olgu serileri ve gebe olmayan kadınlardaki çalışmalara göre yapılan tahminlere dayanmaktadır. Gebelikte tromboprofilaksi uzun bir dönemi ilgilendirmektedir. Çünkü gebelik ve lohusalık dönemindeki hiperkoagülabilitate periyodu 308 güne kadar uzamaktadır.¹³

Venöz tromboembolizmden şüphelenilen kadınlarda, bir kontrendikasyon yoksa, objektif bir tanı testi uygulanana kadar antikoagülan tedavi verilmelidir. Venöz tromboembolizm tanısı doğrulanırsa, gebelik boyunca ve doğumdan en az 6 hafta sonrasına kadar antikoagülan tedavi sürdürülmelidir. DMAH'lar gebelikte farmakolojik tromboprofilaksi ve tedavi için SH'ye göre daha güvenli ve daha uygundur.²⁹

Önceden ciddi preeklampsi, düşük doğum kilolu bebek sahibi olma, beklenmeyen intrauterin ölüm veya plasenta ablasyonu geçirmiş olan 116 hamile kadınla yapılan bir çalışmada, hastalar dalteparin verilen ve verilmeyen iki gruba ayrılmıştır. Birincil sonlanma noktaları olarak ciddi preeklampsi, 5. persantilin altında doğum kilosu veya plasenta ablasyonu değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda dalteparinin düşük sonlanma noktası oranlarıyla ilişkili olduğu görülmüştür (%5.5'e karşılık %23.6; %95 GA 0.03-0.70). Bu sonuç dalteparinin plasentayla ilişkili gebelik komplikasyonlarını azaltabileceğini göstermiştir.³⁴

Hamilelerde tinzaparinin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirildiği, 37 hamile kadında yapılan çalışmada, 175 IU/kg/gün tinzaparin uygulanan hastalarda VTE tekrarlama görülmemiştir. Tinzaparinin hamilelikte VTE profilaksisinde etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.³⁵

Trombofilisi ve tekrarlayan düşük öyküsü olan kadınlarda gebelik sırasında DMAH kullanımının, gebelik sonlanmasıyla ilgili sonuçlara etkisinin araştırıldığı çok merkezli, prospektif, randomize bir çalışmaya gebeliklerinin 5-10. haftasında 180 trombofilili kadın alınmıştır. Sağlıklı bebek doğumu birincil etkinlik sonlanım noktası; maternal



trombositopeni ve ilaca bağlı yan etki birincil güvenilirlik sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir. Hastalara enoksaparin 40 veya 80 mg/gün tedavi uygulanmıştır.³⁶

Çalışma sonunda, trombofili ve tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda enoksaparin kullanımının, hem 40 mg/gün hem de 80 mg/gün dozlarında etkili ve güvenli olduğu görülmüştür. Trombofili tipine göre canlı doğum oranlarında anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Her iki tedavi grubunda da kanama atağı ya da heparine bağlı trombositopeni görülmemiştir.³⁶

Son zamanlarda tekrarlayan in vitro fertilizasyon (İVF) ve embriyo transferi (ET) başarısızlıklarında da trombofilinin rolü olduğu düşünülmektedir. Daha önce 3 veya daha fazla İVF başarısızlığı yaşamış ve en az 1 trombofilik defekti olan 83 kadınlı yapılan bir çalışmada hastalar 40 mg/gün enoksaparin (n=42) ya da plasebo (n=41) alacak şekilde randomize edilmiştir. Tedavilere ET günü başlanıp doğuma ya da fetal ölüme kadar sürdürülmüştür. Enoksaparin grubunda implantasyon ve gebelik oranları, plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Canlı doğum oranı enoksaparin grubunda %23.8 iken plasebo grubunda bu oran %2.8 (p<0.05) olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, tekrarlayan İVF - ET başarısızlıkları ve trombofili bulunan kadınlarda DMAH profilaksisi etkin ve güvenlidir. İmplantasyon oranı, gebelik ve canlı doğum oranları bu tedavi ile anlamlı derecede artmaktadır.³⁷

Oral antikoagülan tedavi: Daha çok idame tedavisinde kullanılan varfarin bir kumarin türevidir ve birçok diğer ilaçla etkileşime girer. Gebelikte bulantı kusma gibi bazı değişiklikler olduğu için bu ilaçla stabil bir antikoagülasyon sağlamak zordur. Varfarinin ilk trimesterde kullanılmasıyla ilişkili olarak fetusta yaklaşık %4-5 sıklıkta spontan düşük, varfarin embriyopatisi, mental retardasyon, optik atrofi, mikroftalmi, katarakt, nazal hipoplazi ve merkezi sinir sistemi anomalileri gibi patolojiler ortaya çıkmaktadır. Bu anormallikler, mekanik kalp kapağı nedeniyle varfarin kullananlarda %29'lara kadar çıkan oranlarda bildirilmiştir.¹³

Genel yöntemler:

- Erken mobilizasyon ve bacak egzersizleri
- Hidrasyon, hemodilüsyon ve venaseksiyon

Venöz tromboembolizm ve gebelik komplikasyonlarının önlenmesi için öneriler:

Venöz tromboembolizm öyküsü ya da trombofili olmayan hastada öneriler:

- *Gebelikte tromboprofilaksi seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır (Zayıf öneri).*
- *Sezaryen yapılacak tüm hastalarda tromboprofilaksi gereksiniminin saptanması için risk değerlendirmesi yapılmalıdır (Zayıf öneri).*
- *Sezaryen yapılan hastalarda rutin olarak farmakolojik profilaksi uygulaması önerilmez (Zayıf öneri).*
- *Ek risk faktörleri bulunan sezaryen hastalarında spesifik tromboprofilaksi uygulaması, erken mobilizasyona tercih edilir (Çok güçlü öneri).*

- *Gebelik ve sezaryene ek olarak en az 1 risk faktörü bulunması nedeniyle sezaryenden sonra yüksek riskli olduğu saptanan kadınlara hastanede yaptığı sürece DMAH, SH veya mekanik yöntemlerle tromboprofilaksi yapılmalıdır (Zayıf öneri).*
- *Gebelik ve sezaryene ek olarak çok sayıda risk faktörü bulunması nedeniyle sezaryenden sonra çok yüksek riskli olduğu saptanan kadınlara hastanede yaptığı sürece farmakolojik ve mekanik yöntemlerle tromboprofilaksi yapılmalıdır (Zayıf öneri).*
- *Sezaryenden sonra önemli risk faktörleri devam eden yüksek riskli hastalarda hastaneden taburcu olduktan sonra 4-6 hafta süreyle uzun süreli tromboprofilaksi yapılmalıdır (Zayıf öneri).*

Venöz tromboembolizm öyküsü olan hastada öneriler

- *İdiyopatik VTE öyküsü olan hastalarda, doğum öncesi ve postpartum 6 hafta süreyle DMAH ya da SH profilaksisi yapılmalıdır (Zayıf öneri).*
- *İki veya daha fazla VTE atak öyküsü olan hastalarda doğum öncesi ve postpartum DMAH ya da SH profilaksisi yapılmalıdır (Zayıf öneri).*
- *VTE ve trombofili öyküsü olan hastalar DMAH ya da SH profilaksisi almalıdır. Profilaksinin yoğunluğu trombofiliye göre ayarlanmalıdır (Zayıf öneri).*
- *Pregestasyonel antikoagülasyon altında VTE öyküsü olan hastalarda, antikoagülasyon gebelik boyunca sürdürülmelidir (Zayıf öneri).*

Venöz tromboembolizm veya gebelik komplikasyonu öyküsü olmayan ancak trombofili bulunan hastada öneriler

- *Gebelik sırasında antikoagülan ilaç kullanımını önermek için kanıtlar yetersizdir. Bazı hastalarda ek risk faktörlerinin varlığı klinisyeni farmakolojik profilaksiye yönlendirebilir (Zayıf öneri).*
- *Antitrombin eksikliği olan asemptomatik kadınlarda veya Faktör V Leiden için homozigot ya da birleşik heterozigot olanlarda gebelik boyunca DMAH ya da SH tedavisi gerekir (Zayıf öneri).*
- *DMAH ile tedavi edilen hastalar için hedef antifaktör Xa düzeyi profilaksi için 0.2-0.4 IU/mL; tedavi için 0.5-1.0 IU/mL'dir (uygulamadan 3-4 saat sonra). Bu değerler subkutan uygulamadan 12 saat sonra profilaksi için 0.1-0.3 IU/mL, tedavi için 0.2-0.4 IU/mL olmalıdır (Zayıf öneri).*
- *Basınçlı elastik çorap, kalsiyum ve D vitamini desteği faydalı olabilir (Zayıf öneri).*
- *Doğum öncesi antikoagülasyon ihtiyacı olan hastalarda genellikle bu ihtiyaç lohusalık döneminde de devam eder. Doğum öncesi dönemde varfarin kullanılan hastalarda doğumdan sonra da bu tedaviye devam edilebilir, çünkü varfarin emzirme için güvenli bir ilaçtır (Çok güçlü öneri).*



Rejyonel anestezi uygulanan hastalar için öneriler:

- *DMAH uygulaması doğumdan 12, sezaryenden 24 saat önce kesilmelidir (Çok güçlü öneri).*
- *Epidural kateter takılan hastalarda DMAH uygulamasına, kanama ve fizik muayene dikkate alınarak, kateter çıkartıldıktan 10-12 saat sonra başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).*

Mekanik kalp kapakçığı bulunan hastalarda öneriler:

- *Mekanik kalp kapakçığı bulunan gebelerde antikoagülasyon uygulama kararının kapak tipi, yeri ve VTE öyküsünün dahil olduğu ek risk faktörlerinin değerlendirilmesinden sonra hastanın katılımıyla alınması gereklidir (Güçlü öneri).*
- *Mekanik kalp kapakçığı bulunan gebe kadınlarda gebelik boyunca ayarlanmış dozda 2x1 DMAH (Güçlü öneri), gebelik boyunca ayarlanmış dozda SH (Güçlü öneri) veya 13. haftaya kadar bu iki uygulamadan biri, ardından varfarin, doğuma yakın dönemde tekrar DMAH veya SH uygulaması (Güçlü öneri) önerilir.*
- *Mekanik kalp kapakçığı bulunan gebe kadınlarda VTE riski çok yüksekse ve yukarıda yer alan DMAH, SH dozunun etkinlik ve güvenilirliği konularında şüphe varsa gebelik boyunca varfarin kullanılarak, doğuma yakın dönemde risk ve yararlar değerlendirildikten sonra DMAH veya SH uygulamasına geçilmelidir (Zayıf öneri).*

Tablo 15: Gebelikte tromboprofilaksi ve gebelik ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi için ulusal kılavuz önerileri

Hasta özelliği	Risk düzeyi	Farma-kolojik profilaksi	Mekanik profilaksi	Uzun süreli profilaksi
VTE, gebelik komplikasyonu öyküsü ve trombofilisi: Yok	Düşük risk		Doğum sırasında Zayıf öneri	
	Orta risk	Zayıf öneri	Zayıf öneri	
	Yüksek risk	Zayıf öneri	Zayıf öneri	Zayıf öneri
	Çok yüksek risk	Zayıf öneri	Zayıf öneri	Zayıf öneri
VTE öyküsü: Var Gebelik komplikasyonu öyküsü: Yok Trombofilisi: Var/Yok		Zayıf öneri		Zayıf öneri
VTE, gebelik komplikasyonu öyküsü: Yok Trombofilisi: Var		Zayıf öneri	Zayıf öneri	
Mekanik kalp kapakçığı: Var		Güçlü öneri		Zayıf öneri

Travma

Majör travmalarda VTE sık görülen, yaşamı tehdit edici bir komplikasyondur. Hastanede yatan hastalarda en yüksek VTE insidansı majör travma hastalarında saptanmaktadır. Tromboprofilaksi uygulanmadığında DVT riski %50'yi geçmektedir. Pulmoner embolizm görülme sıklığı ise %2-22 arasında değişmektedir. Ölümcül PE, travma hastalarında ilk 24 saatten sonra hayatta kalan hastalarda üçüncü sıklıktaki ölüm nedenidir.^{6,36} Travmalı hastalarda tromboz riskini artıran faktörler ileri yaş, cerrahi, kan transfüzyonu, femur veya tibia kırığı ve omurilik hasaridir.³⁸

Travma hastalarında tromboprofilaksinin etkinliği henüz tam olarak bilinmemektedir, femur ve kalça kırığı cerrahisi sonuçlarıyla ilgili birçok çalışma varken travma ile ilgili bu tarz çalışmalar sayıca azdır.³⁸

Stabil olmayan hasta

Geerts ve arkadaşları, kontrast venografi ile birinci ve üçüncü hafta içinde yapılan tetkiklerde travma skorları 9 ve üzeri olan hastalarda DVT'yi %57.6 oranında saptamıştır. Bunların %18.1'i proksimal derin ven trombozudur.³⁸

Literatürdeki çalışmalarda çocuklarda omurilik yaralanmalarında DVT ve PE komplikasyonlarına rastlanmaktadır. Ayrıca ven yaralanması olmayan penetran yaralanmalarda künt yaralanmalara nazaran daha az VTE riski bulunmaktadır. Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde travmada VTE riski %20'nin altında olan grup, tüm travma olgularının ancak %8'ini oluşturmaktadır. Bu nedenle genel olarak genel vücut travmalı hastaların tümü yüksek riskli olarak kabul edilmelidir.³⁹

Genel vücut travmalı 349 hastayla yapılan bir çalışmada DVT sıklıkları araştırılmıştır. Çalışmada bu hastalarda DVT oranlarının %38 ile %77 arasında değiştiği saptanmıştır. Tablo 16'da travma lokalizasyonları ve DVT sıklıkları görülmektedir.³⁸

Tablo 16: Travma lokalizasyonları ve derin ven trombozu lokalizasyon ile sıklıkları³⁸

	Yüz, toraks veya batin	Kafa	Omurga	Alt ekstremitte
Yüz, toraks veya batin	26/63 %41	11/16 %69	8/21 %38	30/43 %70
Kafa		20/51 %39	6/12 %50	20/26 %77
Omurga			%68	19/26 %73
Alt ekstremitte				%66

Beyaz kutucuklar beden tek bir bölgesinde yaralanma olan 243 hastadaki DVT sıklığını gösterirken, sarı kutucuklar iki (87 hasta) veya üç (19 hasta) bölgede yaralanması olan 106 hastadaki DVT sıklığını göstermektedir. Orneğin sadece kafa travması olanlarda DVT insidansı %39 iken, kafa ve omurga travması olanlarda %50; kafa, yüz, göğüs veya batin travması ve kafa ile alt ekstremitte ortopedik travması olanlarda %77 olarak bulunmuştur.³⁸

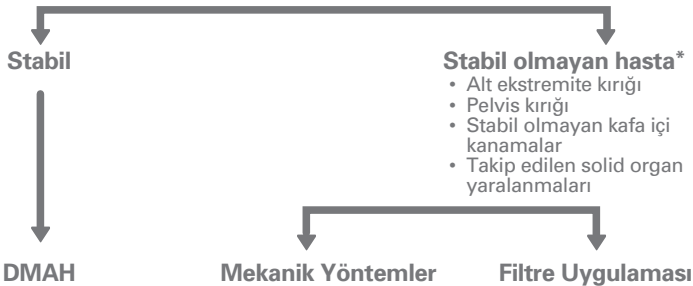


Travmada kanama riskini artırmadıkları için mekanik yöntemler oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak BEÇ kullanımının yararını değerlendiren bir çalışma yoktur. Aralıklı pnömotik kompresyon ise çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve alt ekstremité kırığı olmayan hastalarda ayak pompasından daha etkili olduğu, kafa travmalı hastalarda etki sağladığı gösterilmiştir. Ancak yapılan meta-analizde tromboprofilaksi yapılmamasına kıyasla anlamlı etki görülmemiştir.⁶

Travma hastalarında yapılan bir meta-analizde SH'nin tromboprofilaksi yapılmamasına kıyasla anlamlı etki farkı sağlamadığı saptanmıştır.⁴⁰ Enoksaparinle yapılan 344 hasta katılımlı karşılaştırmalı çalışmada ise DMAH'ın SH'ye kıyasla anlamlı derecede fazla etkinlik sağladığı gösterilmiştir. Toplam majör kanama oranı %2'nin altında kalmıştır.⁴¹ 174'ü kafa travması geçirmiş olan 743 majör travma hastasında travmadan ortalama 3 gün sonra dalteparin profilaksisine başlanmış ve yeni intrakraniyal kanama görülmemiştir. Hemostaz sağlandıktan hemen sonra başlanan DMAH orta ve yüksek riskli travma hastaları için etkili ve kolay uygulanan bir yöntemdir. Travma hastalarının çoğunda DMAH profilaksisine travmadan sonraki 36 saat içinde başlanabilmektedir.⁴²

Ülkemizde gerçekleştirilen ve 7 günden uzun süre mekanik ventilatöre bağımlı olarak yoğun bakımda yatan 259 hastayla prospektif olarak gerçekleştirilen çalışmada hastaların 152'si (%59) DMAH, 94'ü (%36) mekanik tromboprofilaksi (BEÇ + APK) almış ve uygulanan yöntemlerin etkinlikleri değerlendirilmiştir. Yatışlarının 3. ve 7. gününde alt ekstremité venöz Doppler ultrasonografi ile değerlendirilen hastalardan DMAH grubunda üç hastada (%2) DVT saptanırken, mekanik tromboprofilaksi grubunda bir hastada (%1) DVT saptanmıştır. Pulmoner emboli gelişen dört hastadan ikisinde ölümcül PE ortaya çıkmıştır (%0.7). DMAH ile profilaksi yapılan travma hastalarında mortalite oranı 7/45 (%16) iken mekanik tromboprofilaksi ile profilaksiyapılan travma hastalarında mortalite oranı 32/79 (%40) olarak saptanmıştır. DMAH ile profilaksi yapılan grupta mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olmuştur. Kanama 15 hastada, majör kanama 7 hastada görülmüş; mekanik profilaksi grubunda

Şekil 6: Politravmalı hastalarda tromboprofilaksi yaklaşımı³⁹



*Kısa sürede stabilize olabilecek hastalar, en kısa sürede farmakolojik profilaksiye geçilmek üzere Doppler ultrasonografi ile izlenebilir.

kanamaya bağlı mortalite 1/79 olarak saptanırken DMAH profilaksisi uygulanan grupta kanamaya bağlı mortalite saptanmamıştır. Sonuçta DMAH profilaksisi ile uygun hastalarda kanama komplikasyonunun korkulduğu kadar sık olmadığı ve DMAH ile profilaksi yapılmayan grupta mekanik tromboprofilaksi ile güvenli ve etkili bir profilaksi uygulanabileceği saptanmıştır.⁴³

Çok yüksek VTE riski olan hastalarda profilaktik vena kava inferior filtresi uygulaması söz konusu olmakla birlikte bu uygulamayı kısıtlayan bazı faktörler bulunmaktadır; bunlar, vena kava inferior filtresinin etkinliği konusunda kanıt olmaması, hangi hastaların yarar göreceğinin öngörülememesi, kısa ve uzun dönemli komplikasyonlara neden olabilmesi ve maliyetidir. Çıkarılabilir filtreler için de benzer bir durum geçerlidir; bu filtrelerin çoğu ikinci bir santral venöz girişimle çıkarılmaları gerektiği için çıkarılmamaktadır ve bu gereçlerin uzun süreli kullanımı konusunda yeterli bilgi yoktur. Vena kava inferior filtresi, proksimal DVT saptanan hastalarda tam doz antikoagülasyon yapılmıyorsa ya da yakın gelecekte majör bir cerrahi girişim yapılacaksa endikedir. Her iki durumda kontrendikasyon ortadan kalktığı anda terapötik antikoagülasyona başlanması önerilir.^{6,18} Politravması olan hastalarda uygulanacak yaklaşım Şekil 6'da verilmiştir.

Travma hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- ***Tüm majör travma hastalarına rutin olarak tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).***
- ***Majör travma hastalarının tromboprofilaksisinde kontrendikasyon bulunmuyorsa DMAH uygulamasına güvenli olduğu anda başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).***
- ***Tromboprofilakside DMAH ile birlikte mekanik yöntemler kullanılabilir (Çok güçlü öneri).***
- ***Aktif kanama veya klinik açıdan önemli kanama riski nedeniyle DMAH kontrendikasyonu bulunan hastalara mekanik profilaksi ile mekanik tromboprofilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri). Kanama riski azaldığında mekanik profilaksiye ek olarak veya onun yerine farmakolojik tromboprofilaksi uygulamasına başlanabilir (Güçlü öneri).***
- ***Yüksek kanama riski olan ve eksternal fiksasyon ya da alçı nedeniyle APK yapılmayan travma hastalarında tromboprofilaktik yöntem olarak vena kava inferior filtresi uygulanabilir. Bu hastalarda vena kava inferior filtresi uygulamasından kaçınmak için hasta Doppler ultrasonografi ile takip edilmeli, stabilize olunca DMAH başlanmalıdır. Bu süreçte trombüs gelişirse vena kava inferior filtresi uygulanabilir (Zayıf öneri).***



- **Majör travma hastalarında trombotik profilaksi hastaneden taburcu olana kadar sürdürülmelidir (Güçlü öneri). İmmobilitesi bulunan ve hastanede rehabilitasyon yapılan hastalara DMAH veya varfarin ile (hedef INR 2.5 (2-3) olacak şekilde)) trombotik profilaksiye devam edilebilir (Zayıf öneri).**
- **Travma hastalarında asemptomatik DVT taraması için rutin Doppler ultrasonografi yapılması önerilmez (Çok güçlü öneri). Doppler ultrasonografi yüksek VTE riski olan hastalarda ve yetersiz trombotik profilaksi alan ya da hiç almayan hastalarda (omurilik hasarı, alt ekstremitte veya kalça kırığı, majör kafa travması gibi) önerilir (Güçlü öneri).**

Tablo 17: Majör travma hastalarının trombotik profilaksisinde ulusal kılavuz önerileri

Hasta özelliği	Farmakolojik trombotik profilaksi	Mekanik profilaksi	Vena kava inferior filtresi	Uzun süreli profilaksi
Farmakolojik trombotik profilaksi kontrendikasyonu yok	Çok güçlü öneri (DMAH)	Çok güçlü öneri		Zayıf öneri (DMAH veya varfarin)
Kanama riski var, APK uygulanamıyor		Çok güçlü öneri	Zayıf öneri	
• Kanama riski azaldığında	Güçlü öneri (mekanik trombotik profilaksi yerine ya da birlikte)			

■ Akut Omurilik Travması

Hastanede yatan hastalarda en yüksek VTE insidansı omurilik hasarında görülmektedir. Omurilik hasarı olan hastaların %60-100'ünde asemptomatik DVT bulunduğu saptanmıştır ve bu hastalarda PE üçüncü sıklıktaki ölüm nedenidir. Yaş, parapleji, tam hasar, eşlik eden alt ekstremitte kırıkları, kanser ve trombotik profilaksi uygulamasının gecikmesi riski daha fazla artırır.⁶

Yapılan çalışmalarda tek başlarına SH ve APK'nin yeterli trombotik profilaksi sağlamadığı, DMAH'ların daha etkili olduğu saptanmıştır. Yine de trombotik profilaksiye karşın bu grupta DVT oranları yüksek kalmaktadır.⁶

Kontrolsüz çalışmalarda hastane yatışından sonra kısa süre içinde başlanan oral varfarin uygulamasıyla asemptomatik VTE sıklığında azalma bildirilmiştir. Profilaktik vena kava inferior filtresi suboptimal trombotik profilaksi uygulanan hastalarda PE oluşumunu azaltabilir; ancak komplikasyon ve maliyet nedeniyle uygun trombotik profilaksiye tercih edilmez.⁶

Akut omurilik travması hastalarında trombotik profilaksi önerileri:

- Tüm akut omurilik travması hastalarına trombotik profilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).
- Akut omurilik travması geçiren hastalara birincil hemostaz sağlandığı anda DMAH uygulamasına başlanmalıdır (Çok güçlü öneri). Alternatif olarak APK ile birlikte SH (Çok güçlü öneri) ya da DMAH (Güçlü öneri) uygulanabilir.
- Travmadan sonraki erken dönemde yüksek kanama riski nedeniyle antikoagülan kontrendikasyonu bulunan hastalara mekanik trombotik profilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri). Yüksek kanama riski azaldığında mekanik profilaksiye ek olarak veya onun yerine farmakolojik trombotik profilaksi uygulamasına başlanabilir (Güçlü öneri).
- Kısmi omurilik hasarı ve eşlik eden spinal hematoma varlığında travmadan sonra en az birkaç gün süreyle farmakolojik trombotik profilaksi yerine mekanik trombotik profilaksi önerilir (Güçlü öneri).
- Travma hastalarında trombotik profilaktik yöntem olarak tek başına SH uygulanması önerilmez (Çok güçlü öneri).
- Yüksek kanama riski olan ve eksternal fiksasyon ya da alçı nedeniyle APK yapılamayan akut omurilik travmalı hastalarda trombotik profilaktik yöntem olarak vena kava inferior filtresi uygulanabilir. Bu hastalarda vena kava inferior filtresi uygulamasından kaçınmak için hasta Doppler ultrasonografi ile takip edilmelidir, stabilize olunca DMAH başlanmalıdır. Bu süreçte trombus gelişirse vena kava inferior filtresi uygulanabilir (Zayıf öneri).
- Akut omurilik travması geçiren hastalara rehabilitasyon sırasında farmakolojik trombotik profilaksi yapılmalıdır (Güçlü öneri).

Tablo 18: Omurilik travması hastalarının trombotik profilaksisinde ulusal kılavuz önerileri

Hasta özelliği	DMAH	SH + APK	DMAH + APK	Mekanik trombotik profilaksi	Vena kava inferior filtresi
Farmakolojik trombotik profilaksi kontrendikasyonu yok	Çok güçlü öneri	Çok güçlü öneri	Güçlü öneri		
Spinal hematoma				Güçlü öneri	
Kanama riski var				Çok güçlü öneri	
• Kanama riski azaldığında	Çok güçlü öneri (mekanik trombotik profilaksi)	Güçlü öneri	Güçlü öneri		
Kanama riski var, APK uygulanamıyor					Zayıf öneri



■ Yanıklar

Yanık hastalarında tromboprofilaksi konulu çalışma yapılmamış olmasına karşın, ek risk faktörü bulunan hastalarda VTE riskinin tromboprofilaksi yapılmasını gerektirecek kadar yüksek olduğu düşünülmektedir. Profilaksi yapılmadığında DVT sıklığı %6-27, semptomatik VTE sıklığı %2.4-7 arasında değişmektedir. Öneriler diğer alanlardaki deneyimlere dayanmaktadır.^{6,27}

Yanık hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- ***İleri yaş, morbid obezite, yaygın veya alt ekstremitte yanıkları, eşzamanlı alt ekstremitte travması, femoral venöz kateter kullanımı, uzun süreli hareket kısıtlılığı gibi ek risk faktör(ler)i bulunan hastalara rutin tromboprofilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).***
 - ***Kontrendikasyon olmayan hastalara güvenli olur olmaz başlanarak DMAH veya SH ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Güçlü öneri).***
 - ***Kanama riski yüksek olan hastalara, kanama riski azalana kadar mekanik tromboprofilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).***
-

Ortopedi ve Travmatoloji

Total kalça protezi (TKP), total diz protezi (TDP) ve kalça kırığı cerrahisi (KKC) gibi majör ortopedik ameliyat uygulanan hastalar VTE için yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalarda rutin trombotik profilaksi 20 yılı aşkın süredir standart uygulama haline gelmiştir. Randomize klinik çalışmalar, trombotik profilaksi uygulanmayan majör ortopedik cerrahi hastalarında, ameliyattan sonra 7-14 gün içinde venografik DVT ve proksimal DVT gelişme sıklığının sırasıyla %40-60 ve %10-30 olduğunu göstermektedir (Tablo 19). Rutin trombotik profilaksi uygulamasıyla bu hastalarda fatal PE çok nadir görülmektedir, ameliyat sonrası 3 ay içinde semptomatik VTE gelişme oranı ise %1.3-10'a kadar düşmüştür.⁶

Ülkemizde majör ortopedik cerrahide VTE riski ve profilaksi yaklaşımlarını değerlendirmek amacıyla yapılan ORTEP çalışmasında olguların %73.2'sinde VTE risk faktörleri bulunduğu saptanmıştır. Total kalça protezi uygulanan hastaların %60.4, TDP uygulananların %75.3 ve kalça kırığı için operasyon yapılan hastaların %86.3'ünde VTE risk faktörü bulunduğu gösterilmiştir. En sık rastlanan risk faktörleri protez hastalarında obezite, kalça kırığı hastalarında ise uzamış hareketsizlik olarak bulunmuştur.⁴⁴

Tablo 19: Trombotik profilaksi uygulanmayan hastalarda görülen VTE prevalansları⁶

	DVT, %		PE, %	
	Total	Proksimal	Total	Fatal
Total kalça protezi	42-57	18-36	0.9-28	0.1-2.0
Total diz protezi	41-85	5-22	1.5-10	0.1-1.7
Kalça kırığı cerrahisi	46-60	23-30	3-11	0.3-7.5

Asemptomatik DVT oldukça sık görülmektedir ve trombotik profilaksi uygulanmayan hastaların yaklaşık yarısında gelişmektedir. Bu trombüsler genellikle klinik olarak belirgin bir bulgu vermez ve endojen fibrinolitik aktivite ile kendiliğinden erir. Ancak bazı hastalarda, venöz hasarın kalıcı olması, hareketsizlik nedeniyle stazın devam etmesi, endojen antikoagülan ya da fibrinolitik sistemin bozulması, venöz fonksiyon bozukluğunun uzun sürmesi veya bu faktörlerin kombine bir şekilde etkilemesi ile sessiz trombüs büyüyebilir ya da yeni trombüsler gelişebilir. Bu trombüs de venöz tıkanıklığa ya da akciğer embolizasyonuna neden olabilir. Ortopedik cerrahi hastalarında semptomatik VTE genellikle hastaneden taburcu olduktan sonra ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada hastaneden taburcu olurken venografi yapılmış ve trombüse rastlanmamış olan TKP hastalarının %20'sinde taburcu olduktan sonra DVT geliştiği bildirilmiştir. Maalesef hangi ortopedik cerrahi hastalarında VTE gelişeceğini saptayacak bir yöntem henüz yoktur. Bu nedenle alt ekstremitesine majör ortopedik cerrahi uygulanan her hastaya trombotik profilaksi yapılması önerilmektedir. Ortopedik cerrahi uygulanacak hastaların risk değerlendirmesinin nasıl yapılması gerektiği önerisi Tablo 20'de verilmiştir.^{6,45}



Tablo 20: Venöz tromboembolizm risk değerlendirme formu⁴⁶**Kanama riskini artıran durumlar ***

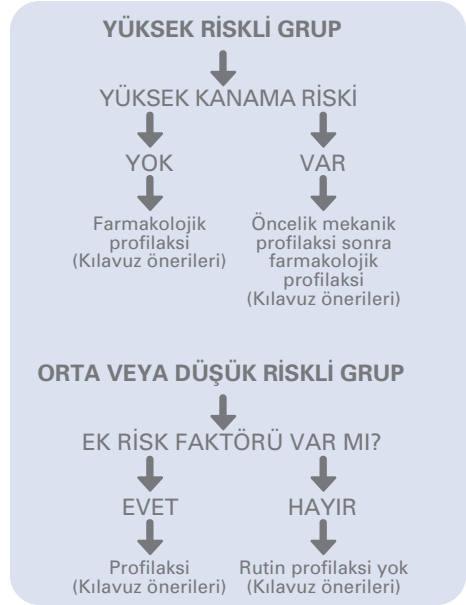
- Aktif kanama
- Kazanılmış kanama bozukluğu (Örn. akut karaciğer yetmezliği)
- Lomber ponksiyon/spinal anestezi/epidural anestezi (12 saatten daha kısa sürede) yapılacaksa
- Lomber ponksiyon/spinal anestezi/epidural anestezi (4 saat önce) yapılmışsa
- Yeni başlamış inme
- Trombositopeni ($\leq 50000/\text{mm}^3$)
- Kontrol altında olmayan hipertansiyon ($\geq 230/120$ mmHg)
- Kalıtsal kanama bozuklukları (Örn. Hemofili, Von Willebrand hastalığı)
- Kanamayı artıran ilaç kullanımı (ASA, klopidogrel gibi)
- GİS kanama öyküsü

YÜKSEK RİSKLİ HASTA GRUBU

- Elektif kalça protezi
- Elektif diz protezi
- Kalça kırığı cerrahisi
- Majör travma
- Spinal kord yaralanması
- Pelvik osteotomiler
- Pelvik tümör cerrahisi

VTE RİSK FAKTÖRLERİ

- Aktif kanser ve tedavisi
- 60 yaş ve üstü
- Yoğun bakımda yatma
- Dehidratasyon
- Bilinen trombofili
- Beden kütle indeksi ≥ 30
- Bir veya daha fazla medikal komorbidite yaratacak hastalık (kalp hastalığı, metabolik, endokrin yada solunum hastalığı, akut infeksiyon, inflamatuvar durumlar)
- VTE hikayesi
- Hormon replasman tedavisi alanlar
- Östrojen içeren kontraseptif ilaç kullanımı
- Flebit ile birlikte seyreden variköz venler
- Gebelik ve postpartum 6 hafta



Ülkemizde yapılan ORTEP çalışmasında tüm olgulara DMAH (%91.1) veya fondaparinux (%8.9) ile farmakolojik tromboprofilaksi uygulanmış, %75.4'ünde mekanik tromboprofilaksi de gerçekleştirilmiştir. Olguların %69.6'sında uzun dönemli profilaksi uygulanmıştır. Çalışma sonunda klinik bulgu veren DVT oranı %0.9, PE oranı ise %0.4 olarak saptanmış, hastaların %0.9'unda majör, %4.5'inde minör kanama görülmüştür.⁴⁴

Elektif total kalça protezi (TKP)

Yaşlı popülasyonun artmasıyla total kalça protezi (TKP) sık yapılan bir cerrahi yöntem olmuştur. Elektif TKP hastaları hem asemptomatik DVT (%40-60) için hem de semptomatik VTE (%2-5) için yüksek risk altındadırlar.⁶

Semptomatik VTE hastalar taburcu olduktan sonra da oluşabilmektedir. Total kalça protezinden sonra koagülasyon aktivasyonu en az 4 hafta; VTE riski ise 3 ay boyunca devam eder. Yaklaşık 20000 hastanın katıldığı bir çalışmada ortalama 6.9 gün süreyle hastanede yatan ve çeşitli tromboprofilaktik yöntemler uygulanan TKP hastalarında VTE tanısı taburcu olduktan sonra konanların oranı %76 olarak bulunmuştur.⁶

Tromboprofilaksi yapılmadığı takdirde elektif TKP yapılan her 300 hastadan biri PE nedeniyle ölmektedir, ancak tromboprofilaksi yapıldığında bu komplikasyon çok nadiren gelişmektedir. 1986'da yapılan bu konudaki ilk uzlaşsı konferansından beri bu hastalarda tromboprofilaksi uygulanması önerilmektedir.⁶

Total kalça protezi hastalarında birçok nonfarmakolojik tromboprofilaksi yöntemi denenmiş, DVT riskinde azalma da sağlamış ancak etkinliği hep farmakolojik tromboprofilaksiden düşük kalmıştır.⁶

Total kalça protezi hastalarında antikoagülan temelli birçok tromboprofilaksi yöntemi denenmiştir. Meta-analizlerde düşük doz SH veya asetil salisilik asit (ASA) tromboprofilaksisi, tromboprofilaksi yapılmayanlara göre üstünlük göstermektedir, ancak her iki ilaç da bu yüksek riskli hastalarda diğer tromboprofilaksi rejimlerine göre daha düşük etkinliğe sahiptir. Asetil salisilik asit, TKP hastalarında tek başına profilaktik olarak kullanılmamalıdır.⁶

Varfarin gibi K vitamini antagonistleri TKP hastalarında profilaktik olarak kullanıldığında DVT, proksimal DVT ve PE sıklığını azaltmaktadır, ancak bunun yanı sıra yara iyileşmesini anlamlı derecede geciktirmektedir. Eğer tromboprofilaksi için varfarin kullanılacaksa INR 2.5 olacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır.⁶

Düşük molekül ağırlıklı heparinler TKP hastalarında VTE profilaksisi için üzerinde en çok çalışma yapılmış ajanlardır. Venöz tromboembolizm profilaksisinde oldukça etkin ve güvenli oldukları kanıtlanmıştır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler TKP hastalarında düşük doz SH'den daha etkin bulunmuştur.⁶

Total kalça protezi hastalarının tromboprofilaksisinde varfarin ve DMAH'ı karşılaştıran 5 çalışmanın birleştirilmiş analizinde tüm DVT görülme oranı varfarin grubunda %20.7, DMAH grubunda %13.7 olarak saptanmıştır (p=0.0002). Birleştirilmiş majör kanama oranları varfarin alanlarda %3.3, DMAH alanlarda %5.3 olarak saptanmış; diğer randomize çalışmalarda plasebo alanlarda da majör kanama oranı benzer (%4) bulunmuştur.⁶



Ortopedik cerrahide tromboprofilaksi çalışmalarının bir meta-analizine göre DMAH DVT ve proksimal DVT'yi önlemede varfarine göre anlamlı derecede daha etkili bulunmuştur, PE sıklığı açısından fark saptanmamıştır, kanama riskinin benzer veya DMAH ile hafifçe yüksek olduğu görülmüştür.⁶

İki büyük klinik çalışma sonuçlarına göre faktör Xa'yi inhibe eden sentetik pentasakkarid olan fondaparinuks TKP hastalarında DVT'yi önlemede etkili bulunmuştur. Fondaparinuks yaklaşık 18 saat olan uzun yarılanma ömrü ve renal klirensi nedeniyle renal yetmezliği olan hastalarda birikim yaparak kanama tehlikesi oluşturmaktadır.⁶

Sonuç olarak, eklem protezi sonrası tromboprofilaksi amacıyla DMAH, fondaparinuks veya varfarin kullanma kararı hastane seviyesinde ve hastanın durumuna göre verilmelidir. Bu kararda ilaç fiyatları, hastayı takip olanağı ve tromboprofilaksinin planlanan süresi etkili olacaktır.⁶

Ülkemizde ortopedik cerrahide SH, bemiparin, dalteparin, enoksaparin, nadroparin, parnaparin, tinzaparin ve fondaparinuks endikasyon almış olan ilaçlardır.¹⁶ Bu ilaçlar ruhsatlandırılmış endikasyonlarına göre kullanılabilir. İleride ruhsatlandırılacak yeni endikasyonlar için araştırmalar yapılmaktadır.

Elektif total kalça protezi yapılan hastalarda tromboprofilaksi önerileri:

- ***Elektif total kalça protezi yapılan hastalarda, DMAH, fondaparinuks veya dozu ayarlanmış (INR 2-3; 2.5)varfarin gibi antikoagülan seçeneklerden biri rutin olarak kullanılmalıdır (Tümü çok güçlü öneri).***
 - ***Elektif TKP hastalarında tromboprofilaksi için yalnız başına ASA, dekstran veya düşük doz heparin ve tek başına mekanik profilaksi kullanılmamalıdır (Tümü çok güçlü öneri).***
 - ***Kanama riski olan elektif TKP hastalarında, mekanik tromboprofilaksi yöntemleri kullanılmalıdır (Çok güçlü öneri).***
 - ***Kanama riski azaldığında mekanik yöntemin yerine farmakolojik tromboprofilaksi uygulanmalı ya da ona eklenmelidir (Güçlü öneri).***
-

Elektif total diz protezi (TDP)

Derin ven trombozu riski TDP sonrasında TKP sonrasına göre daha yüksektir, ancak proksimal DVT riski daha düşük, taburculuk sonrası VTE riskinin devam etme süresi daha kısadır.⁶

Yapılan küçük çalışmalarda aralıklı pnömotik kompresyonun (APK) TDP hastalarının tromboprofilaksisinde etkili olduğu belirtilmiştir. Ancak hasta uyumunun ve toleransının yetersiz olması ve hastaneden çıktıktan sonra uygulanamaması bu yöntemin kullanılmasını sınırlamaktadır.⁶

Çok sayıda çalışma TDP sonrası DMAH tromboprofilaksisinin etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir. Altı klinik çalışmanın değerlendirilmesinde toplam DVT oranı, INR 2-3; 2.5 olacak şekilde varfarin kullanan hastalarda %48, DMAH kullanan hastalarda %33 olarak bulunmuş, proksimal DVT için bu oranların sırasıyla %10.4 ve %7.1 olduğu görülmüştür. Bu karşılaştırmalı çalışmada majör kanama riski DMAH grubunda hafifçe yüksek bulunmuştur. İki meta-analizde DMAH'ın hem düşük doz SH'den hem de varfarinden daha etkin olduğu gösterilmiştir, ancak kanama açısından bir fark bulunamamıştır.⁶

Sonuç olarak, TDP hastalarında DMAH, fondaparinux veya varfarin ile tromboprofilaksi yapılmalıdır, APK özellikle yüksek kanama riski bulunan hastalarda ya da diğer tromboprofilaktiklerle birlikte kullanılmalıdır.⁶

Elektif total diz protezi yapılan hastalarda tromboprofilaksi önerileri:

- **Elektif total diz protezi yapılan hastalarda rutin olarak DMAH, fondaparinux veya dozu ayarlanmış varfarin ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (INR 2-3; 2.5) (Çok güçlü öneri).**
- **Elektif total diz protezi yapılan hastalarda APK alternatif seçenek olarak değerlendirilmelidir (Çok güçlü öneri).**
- **Elektif TDP yapılan hastalarda ASA (Çok güçlü öneri) ve düşük doz SH (Çok güçlü öneri) tek profilaksi yöntemi olarak kullanılmamalıdır.**
- **Yüksek kanama riski bulunan hastalarda mekanik profilaksi (Çok güçlü öneri) kullanılmalıdır, kanama riski azaldığında mekanik yöntemin yerine farmakolojik tromboprofilaksi uygulanmalı ya da ona eklenmelidir (Güçlü öneri).**

Diz artroskopisi

Diz artroskopisi ve artroskopik diz cerrahisi genellikle genç hastalarda ve hastaneye yatırılmadan yapılan, sık uygulanan ortopedik girişimlerdenidir. Epidemiyolojik verilere göre artroplasti sonrası VTE gelişimi artroplastiye göre oldukça seyrek gelişmektedir. Prospektif çalışmalarda tromboprofilaksi uygulanmadan diz artroskopisi yapılan hastalarda asemptomatik DVT gelişme oranı %9, asemptomatik proksimal DVT gelişme oranı %3 olarak bulunmuştur. Terapötik artroskopide VTE görülme oranı diagnostik artroskopiden daha yüksektir. Yapılan 3 randomize klinik çalışmanın sonuçlarına göre DMAH'larla tromboprofilaksi yapılması artroskopik cerrahi sonrası DVT gelişme riskini azaltmaktadır, ancak DMAH kullanan hastalarda kanama komplikasyonları da daha sık görülmüştür. Bu hastalarda tromboprofilaksi uygulama kararı kurumsal bazda ve hastaya göre verilmelidir.⁶



Diz artroskopisi yapılan hastalarda tromboprofilaksi önerileri:

- *Ek tromboembolik risk faktörü bulunmayan, diagnostik artroskopi yapılan hastalarda, erken mobilizasyon dışında rutin olarak tromboprofilaksi uygulanmamalıdır (Zayıf öneri).*
 - *Artroskopik diz cerrahisi yapılan hastalarda, başka DVT risk faktörlerinin de varlığı söz konusu olduğunda veya komplikasyonlu bir girişimi takiben DMAH ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).*
-

Diz distalinde izole yaralanmaları olan hastalarda tromboprofilaksi önerileri

Diz distalinde izole yaralanmaları olan hastalarda rutin tromboprofilaksi uygulanmamalıdır (Güçlü öneri).

Kalça kırığı cerrahisi

Kalça kırığı sonrası VTE oldukça sık görülür. Sekiz prospektif çalışmanın sonuçlarına göre tromboprofilaksi uygulanmayan hastalarda DVT sıklığı %50, proksimal DVT sıklığı ise %27 olarak saptanmıştır. Fatal PE sıklığı ise %0.4-7.5 arasında değişmektedir; bu oran diz ve kalça artroplastisinde görülen orandan daha yüksektir. Kırık ile cerrahi arasında geçen sürenin uzaması VTE riskini artırmaktadır. Bu nedenle cerrahi uygulama gecikecekse hastaya ameliyattan önce tromboprofilaksi başlanması gerekir.⁶

Kalça kırığı cerrahisi yapılan hastalarda tromboprofilaksi önerileri:

- *Kalça kırığı cerrahisi yapılan hastalarda, fondaparinuxs, DMAH, dozu ayarlanmış varfarin veya düşük doz SH ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Tümü çok güçlü öneri).*
 - *Kalça kırığı cerrahisi yapılan hastalarda sadece ASA kullanılmamalıdır (Çok güçlü öneri).*
 - *Farmakolojik profilaksi kontrendike ise mekanik profilaksi kullanılmalıdır (Çok güçlü öneri), kontrendikasyon ortadan kalktığıında farmakolojik tromboprofilaksiye geçilmeli ya da eklenmelidir (Güçlü öneri).*
 - *Ameliyat gecikecekse, yatan hastada SH ya da DMAH ile farmakolojik profilaksi yapılmalıdır. (Güçlü öneri)*
-

Elektif omurilik cerrahisi

Elektif omurilik cerrahisi hastalarında VTE insidansı majör alt ekstremite cerrahisinden düşük görünmekle birlikte; ileri yaş, VTE öyküsü, anterior cerrahi yaklaşım, kanser, uzun süreli cerrahi girişim, hareket kısıtlılığı gibi ek risk faktörleri bulunan bazı hastalarda trombotik profilaksi yapılması gerekebilir.⁶

Elektif omurilik cerrahisi yapılan hastalarda trombotik profilaksi önerileri:

- *Ek risk faktörü bulunmayan elektif omurilik cerrahisi hastalarında rutin trombotik profilaksi yapılması önerilmez (Zayıf öneri).*
- *Ek risk faktörü bulunan elektif spinal cerrahi hastalarında DMAH, SH veya perioperatif APK ile trombotik profilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri). Alternatif olarak BEÇ uygulanabilir (Zayıf öneri).*
- *Çok sayıda ek risk faktörü bulunan elektif spinal cerrahi hastalarında DMAH ve SH ile gerçekleştirilen farmakolojik trombotik profilaksiye ek olarak mekanik trombotik profilaksi uygulanmalıdır (Zayıf öneri).*

Trombotik profilaksinin süresi

Total kalça protezi hastalarında yapılan çalışmalar VTE riskinin uzun süre devam ettiğini göstermektedir, zira tüm semptomatik olayların %45-80'i hastaneden taburcu olduktan sonra görülmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda, hastanede yapılan profilaksinin tipinden (DMAH veya varfarin) bağımsız olarak, DMAH ile 35 güne kadar uzayan profilaksinin güvenli ve etkili olduğu görülmüştür.²⁷

Trombotik profilaksi süresiyle ilgili öneriler:

- *Total kalça protezi, total diz protezi ya da kalça kırığı cerrahisi yapılan hastalarda trombotik profilaksi en az 10 gün süreyle yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).*
- *Total kalça protezi ve kalça kırığı cerrahisi yapılan hastalarda, trombotik profilaksi cerrahi sonrası 35 güne kadar uzatılmalıdır (Çok güçlü öneri).*
- *Total diz protezi uygulanan hastalarda diğer VTE risk faktörleri dikkate alınarak trombotik profilaksinin cerrahi sonrası 35 güne kadar uzatılması düşünülmelidir (Zayıf öneri).*
- *Majör ortopedik cerrahi geçiren ve asemptomatik olan hastalarda taburcu edilirken rutin dubleks US taraması yapılması önerilmez (Çok güçlü öneri).*



Tablo 21: Ortopedi ve travmatoloji hastalarının trombotik profilaksisinde ulusal kılavuz önerileri

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

Medikal Hastalarda Venöz Tromboembolizm ve Tromboprolifaksi

Akut dahili hastalıklar nedeniyle hastaneye yatan hastalar VTE açısından önemli bir risk altındadırlar. Genel medikal hastaların yaklaşık %10-30'unda derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboli (PE) oluşmaktadır (Tablo 3).^{6,17}

Venöz tromboembolizm, medikal hastalar için hastanede ölümlerin en önemli nedenidir. Postmortem çalışmalarda, hastanede ölümlerin %10'u PE ile ilişkili bulunmuştur ve bu ölümlerin sadece dörtte biri bir cerrahi girişim sonrası meydana gelmiştir. Bu da, VTE'nin bir cerrahi komplikasyonu olarak algılanmasına rağmen, hastanede ölümcül PE gelişen hastaların dörtte üçünün aslında medikal hastalar olduğunu göstermektedir.¹⁷

ACCP Kılavuzunda belirtildiği üzere, semptomatik tromboembolik olayların %50-70'i cerrahi ve travmayla ilişkili olmasına rağmen, ölümcül PE'lerin %70-80'i cerrahi dışı hastalarda görülmektedir. Genel popülasyon açısından bakıldığında, akut bir medikal hastalık nedeniyle hastaneye yatmak, VTE riskinde 8 kat artırmakta ve tüm VTE olaylarının 1/4'ünü oluşturmaktadır.⁶

Büyük klinik çalışmalarda tromboprolifaksi uygulanmayan akut medikal hastalarda VTE oranının oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir.^{17,47,48,49} Bu oranlar VTE için %10.9-14.9, proksimal DVT için %4.1-4.9 olarak saptanmıştır. Birçok ulusal ve uluslararası uzlaşma raporları, tüm akut medikal hastaların VTE risk faktörleri yönünden değerlendirilerek, orta ve yüksek riskli hastalara uygun yöntemlerle tromboprolifaksi uygulanmasını önermektedir. Tüm bu gelişmelere rağmen tromboprolifaksi yetersiz ya da yanlış uygulanmakta, bu nedenle akut medikal hastaların sadece %30 ila %58'ine uygun tromboprolifaksi yapıldığı tahmin edilmektedir.¹⁷

Birçok çalışmadan elde edilen verilere göre akut medikal hastalarda VTE risk faktörleri saptanmış ve "VTE risk değerlendirme" modelleri geliştirilmiştir.¹⁷ Yaşın 40 ve üzerinde olması, kanser, konjestif kalp yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite, inme, MI, hospitalizasyon, santral venöz kateter varlığı gibi risk faktörleri VTE oluşma riskini de artırmaktadır (Tablo 22).^{17,27}



Tablo 22: Medikal hastalarda venöz tromboembolizm risk sınıflaması⁵⁰

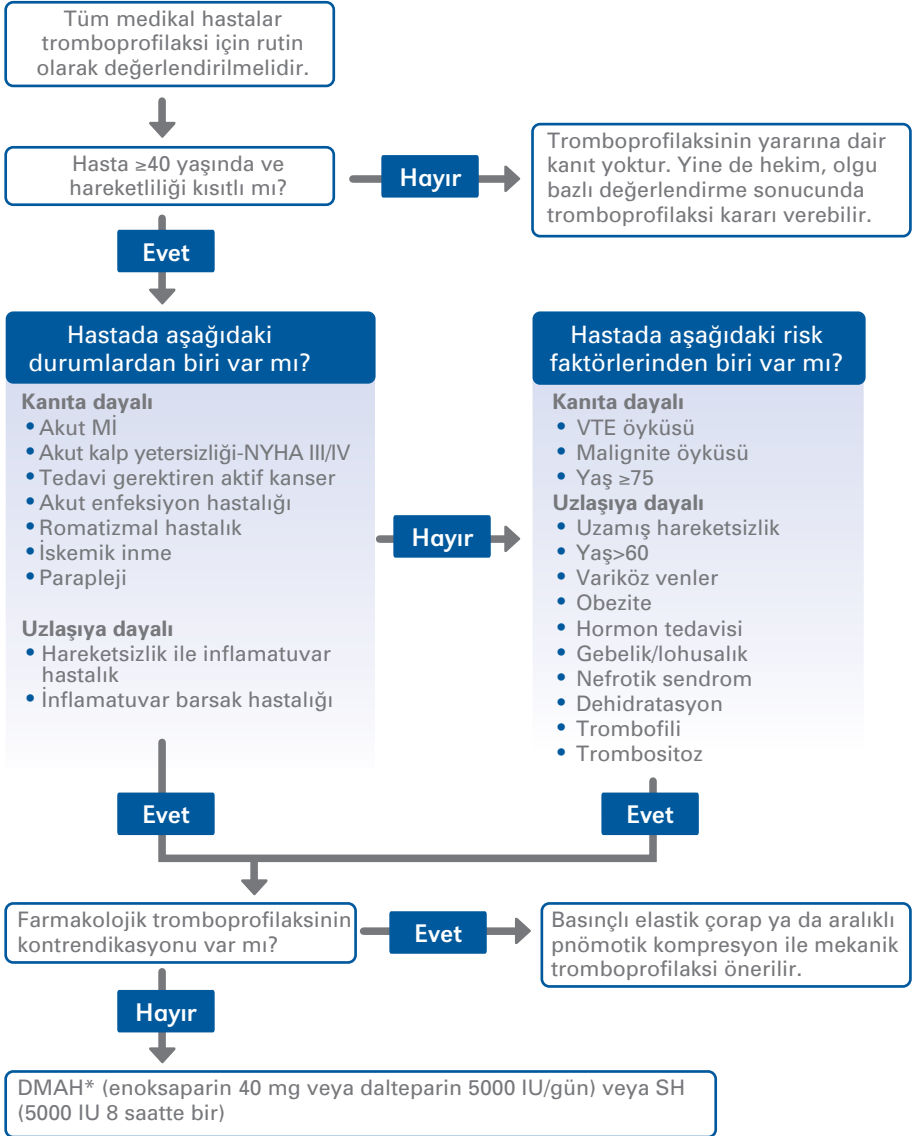
Yüksek risk	İnme Konjestif kalp yetersizliği Şok Venöztromboembolizm öyküsü Trombofilik durumlar Yatağa bağımlı, > 60 yaş, komplikasyonu olmayan hastalar
Orta risk	Akut miyokard infarktüsü Aktif hastalığı olan yatağa bağlı kişiler Hiperviskozite sendromu İleri evre kanser Hematolojik hastalıklar Yoğun bakım hastaları Yatağa bağımlı, 40-60 yaşları arasındaki komplikasyonu olmayan hastalar
Düşük risk	Yatağa bağımlı, < 40 yaş komplikasyonu olmayan hastalar

■ Medikal hastalarda venöz tromboembolizm profilaksisi

Medikal hastalarda VTE riski önemli ölçüde ihmal edilmekte ve cerrahi hastalara oranla profilaksi çok daha az uygulanmaktadır. Bununla birlikte, güncel uzlaşma raporları tromboembolizm riskinin tüm medikal hastalarda da cerrahi hastalarda olduğu gibi önemsenmesinin ve medikal hastalığa ek olarak hastanın kendisine özel ek risk faktörleri (obezite, yatağa bağımlılık vs) ile birlikte değerlendirilerek, risk düzeyine göre profilaksi uygulanmasını önermektedir. Miyokard infarktüsü, inme ve kanser VTE riski yüksek olan klinik durumlardır (Tablo 17). Son kanıtlar kardiyopulmoner hastalığı olan hastaların ayrı bir risk grubu olduğunu göstermiştir.^{27,50}

Medikal hastalarda VTE tromboprofilaksisi için yapılan çalışmalarda, tromboprofilaksi uygulanmayan plasebo ya da kontrol gruplarında DVT görülme oranı %9-29, PE görülme oranı ise %0-6.5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda tromboprofilaksi yapılmadığı takdirde mortalite oranı %4-10 olarak bulunmuştur. Üstelik bu çalışmaların çoğunda DVT venografi kadar sensitif olmayan yöntemlerle araştırılmıştır.^{17,47,48} Medikal hastalarda basitleştirilmiş risk değerlendirme algoritması Şekil 7'de verilmiştir.

Şekil 7: Medikal hastalarda venöz tromboembolizm riski değerlendirilmesi^{8,17}



NYHA: New York Heart Association, New York Kalp Derneği

*DMAH'lar daha iyi güvenlik profiline sahip olduğu için tercih edilir. Cohen A'dan değiştirilerek uyarlanmıştır.



Kalp hastalıkları: Hem miyokard infarktüsünde, hem de konjestif kalp yetersizliğinde VTE riski artmıştır ve tromboprofilaksi uygulaması bu riski azalttığı için rutin olarak önerilmektedir.¹⁷

Erken dönem çalışmalarda tromboprofilaksi uygulanmayan Mİ hastalarında DVT oluşma oranı %17-34'ler civarındaydı. Ancak günümüzde reperfüzyon yöntemi uygulansın ya da uygulanmasın, eşlik eden etkili antitrombositler ve antikoagülan tedavilerin kullanımı ve hastaların erken mobilizasyonu ile bu oranlar düşmüştür. Kalp yetersizliği hastalarında yapılan çalışmalarda da VTE insidansı %26 civarında bulunmuştur, MEDENOX çalışmasının bir alt-grup analizinde enoksaparin 40 mg ile tromboprofilaksi uygulamasının kalp yetersizliği hastalarındaki VTE riskinde %71'lik bir azalma sağladığı gösterilmiştir.¹⁷

Konjestif kalp yetersizliği, akut solunumsal hastalık gibi medikal nedenlerle hastanede yatan 849 hastada yapılan ARTEMIS çalışmasında 6-14 gün süreyle günde bir kez 2.5 mg SC fondaparinux verilen hastalarda VTE görülme oranı %5.6 bulunurken plasebo grubunda bu değer %10.5 olarak saptanmıştır, bu da %46.7 risk azalması anlamına gelmektedir.⁵¹

Şekil 7'deki öneriler arasında fondaparinux bulunmamaktadır. Çünkü fondaparinux ülkemizde bu endikasyonda ruhsatlandırılmamıştır.¹⁶

Dalteparin profilaksisinin akut medikal hastalardaki etkinliğini araştıran PREVENT çalışmasında, akut konjestif kalp yetersizliği ve akut solunum yetmezliği gibi medikal hastalıkları olan 3706 hasta 14 gün süreyle günde tek doz 5000 IU dalteparin ya da plasebo grubuna randomize edilmiştir. Çalışma sonunda VTE sıklığı dalteparin grubunda %2.77, plasebo grubunda ise %4.96 olarak bulunmuştur, bu değerler VTE riskinde %45 oranında bir relatif risk azalması anlamına gelmektedir.⁴⁷

Kanser: Venöz tromboembolizm, kanser hastalarında görülen en sık komplikasyon (%4-20) ve ikinci en sık ölüm nedenidir. Kanser hastalarında VTE, % 4-20 arasında gelişebilen önemli bir komplikasyondur. Bir yıllık VTE insidansı en yüksek olan hastalar beyin, akciğer, rahim, mesane, pankreas, mide ve böbrek tümörü hastalarıdır. Kanser hastalarındaki tümör tipi (müsinöz kanserler gibi), hastalığın evresi, kemoterapi ve/veya hormonal tedavi alıp almaması, cerrahi girişim geçirip geçirmemesi, bası yapan büyük lenfadenomegalilerin veya karın içi kitlelerin varlığı, venöz kateteri olup olmaması, yaşı, immobilizasyon, daha önceden VTE hikayesi olup olmaması, VTE gelişme riskini etkileyen faktörlerdir.^{52,53,54}

Hormonal girişimler de tromboz riskini etkilemektedir. Meme kanseri hastalarında östrojen reseptör modülatörü tamoksifenin kullanımı VTE riskini 2-5 kat artırmaktadır. Bu risk hasta postmenopozda ise ve birlikte kemoterapi alıyorsa daha da artmaktadır.⁶

American Society of Clinical Oncology (ASCO), European School Medical Oncology (ESMO) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarına göre, herhangi bir sebeple hospitalize edilen aktif kanseri olan hastalarda eğer bir kontrendikasyon yoksa profilaktik antikoagülasyon önerilmektedir.⁶²⁻⁶⁴

Ayaktan izlenen hastalarda veya venöz portu olanlarda ise rutin profilaktik antikoagülasyon günümüzde önerilmemekle birlikte, multipl miyelom nedeniyle talidomid/lenalidomid ile yüksek doz deksametazon kullanan ambulatuar hastalarda da profilaktik antikoagülasyon yapılabilir.⁵²⁻⁵⁴

Geliştirilmiş olan bir risk skoru belirleme modeli, ambulator kanser hastaları içinde VTE açısından yüksek riske sahip hastaların belirlenmesine yardımcıdır (Tablo 23). Risk skorunu belirlemek için 5 değişken belirlenmiştir.⁵²⁻⁵⁴

Yüksek riskli hastalar eğer bir kontrendikasyon yoksa profilaktik antikoagülasyon açısından değerlendirilebilir.⁵²⁻⁵⁴

Tablo 23: Ambulator kanser hastalarında venöz tromboembolizm risk skoru belirlenmesi⁵²⁻⁵⁴

1- Kanser yer:

Çok yüksek riskli bölgeler (mide, pankreas; risk skoru: 2)

Yüksek riskli bölgeler (akciğer, lenfoma, jinekolojik ve genitouriner sistem tümörleri; risk skoru: 1)

Düşük riskli bölgeler (meme, kolorektal, baş-boyun; risk skoru: 1)

2- Kemoterapi öncesi trombosit sayısının $> 350 \times 10^9/l$ olması; risk skoru: 1

3- Hemoglobin düzeyinin $< 10 \text{gr/dl}$ olması ve /veya eritropoezi uyaran ajanların kullanılması; risk skoru: 1

4- Lökosit sayısının $> 11 \times 10^9/l$ olması; risk skoru: 1

5- Vücut kitle indeksinin $> 35 \text{kg/m}^2$ olması; risk skoru: 1

Risk değerlendirme:

Toplam skor = 0	Düşük risk
Toplam skor = 1-2	Orta derece risk
Toplam skor ≥ 3	Yüksek risk

Hematolojik hastalıklar: Bilinenin aksine hematolojik malign hastalıklarda da tromboz sıklığı özellikle de VTE sıklığının arttığı gösterilmiştir.⁶⁵ Lösemi, Hodgkin dışı lenfoma ve miyelomada trombotik olay sıklığı meme ve akciğer kanserinden bile daha fazladır. Ayarlanmış tromboz risk oranları dikkate alındığında, hematolojik malignitelerde risk 28 kat artmışken, akciğer kanserlerinde 22, sindirim sistemi tümörlerinde 20 ve meme kanserinde risk 5 kat artmıştır. Esas hastalığın yanında, tedavi sırasında kullanılan ajanların da trombojenik etkileri vardır. Miyelom tedavisinde kullanılan talidomid ve diğer bazı ajanların da trombojenik olduğu bilinmekte ve tedavi sırasında tromboprofilaksi önerilmektedir.^{66,67}

Solunumsal hastalıklar: Solunumsal hastalıklarda VTE görülme oranı %8-25 olarak hesaplanmasına rağmen, KOAH hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda PE görülme sıklığı %28-51 olarak saptanmıştır. MEDENOX çalışmasında solunumsal hastalığı olanlarda VTE sıklığı %13.1 olarak bulunmuş, alt-grup analizlerinde enoksaparin 40 mg profilaksisi uygulanan hastalarda VTE insidansının azaldığı saptanmıştır. Benzer bir çalışmada KOAH hastalarına nadroparin ile tromboprofilaksi yapılması DVT sıklığını %28.2'den %15.5'e düşürmüştür.¹⁷



Solunumsal hastalıkların VTE profilaksisinde, faktör Xa inhibitörü olan fondaparinuks yeni bir tedavi seçeneğidir. Akut solunum hastalıkları nedeniyle yatmakta olan hastalarda günde 2.5 mg SC fondaparinuks VTE riskinde azalma sağlamaktadır. ARTEMIS çalışmasında akut solunumsal hastalık alt-grubunda fondaparinuks kullanımı VTE görülme sıklığını %5.5'ten %1.6'ya düşürmüştür.⁵¹ Ülkemizde fondaparinuks bu alanda endikasyon almamıştır.¹⁶

PREVENT çalışmasında akut solunum yetmezliği olan hasta alt grubunda dalteparin uygulaması ile VTE riskinde azalma görülmüştür, ancak bu azalma anlamlılık düzeyinde değildir.⁴²

Romatizmal hastalıklar: MEDENOX çalışmasında alt ekstremitte akut romatoid artrit veya siyatik ya da vertebral kompresyon hastalığı olan ve en az bir VTE risk faktörü bulunan hastalarda VTE sıklığı %20.7 olarak bulunmuştur. Epidemiyolojik çalışmaların verilerine göre romatoid artrit olan hastalarda VTE insidansı, romatizmal hastalığı olmayanlara göre %50 daha yüksektir. Tromboprofilaksinin romatoid artritli hastalarda VTE sıklığına etkisine ilişkin özgül çalışmalar olmamasına karşılık, MEDENOX çalışmasının alt-grup analizlerinde enoksaparin kullanımının en az bir VTE risk faktörü de bulunan romatoid artritli hastalarda VTE riskini %52 oranında azalttığı görülmüş ancak olgu sayısının az olması nedeniyle fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.¹⁷

İnme hastaları: Tromboprofilaksi yapılmayan inme hastalarında DVT prevalansı %20-50 arasında değişmektedir.²⁷ Ağır inmesi olan, yaşlı ve hareketsiz hastalarda risk çok yüksektir. İnmenin 2-7. günleri arasında DVT daha sık görülür. İnmeli hastalarda görülen DVT'nin 1/3'ü proksimal DVT'dir. Bu hastaların %35'inde PE (%15'i fatal seyirli) oluşur. Distal DVT proksimal olana göre PE açısından daha az risk taşır ancak bu durumda da %30'a varan oranda sessiz PE'ler gösterilmiştir. İnme hastalarında erken ölümlerin %5-10'unun PE ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Semptomatik DVT, yaşamı tehdit eden PE riski dışında, inme sonrası rehabilitasyonu ve iyileşmeyi de olumsuz etkilemektedir.⁵⁵

Birçok çalışmada tromboprofilaksinin inme hastalarında VTE riskini azalttığı gösterilmiştir.^{27,56,57,58} İskemik inme hastalarında SH ve DMAH tromboprofilaksisinin etkisine dair 10 çalışmanın meta-analizinde 1047 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Tüm hastalar analiz edildiğinde tromboprofilaksinin DVT riskini %81 oranında azalttığı görülmüştür.¹⁷ İnme hastalarında düşük doz DMAH'ın hem DVT hem de PE riskini, intraserebral ve ekstrakraniyal kanama sıklığını artırmadan azalttığı gösterilmiştir.⁵⁹ PREVAIL çalışmasında, akut iskemik inmeli hastalarda, DMAH'ın (enoksaparin 40 mg günde tek doz, subkutan), standart heparine (5000 U 2x1, deri altı) kıyasla VTE riskini %43 oranında azalttığı gösterilmiştir. Hem DMAH hem SH kullanımında hemorajiye yol açma çok düşük oranda (%1) ve birbirinden farksız bulunmuştur.⁶⁰ Bu nedenle DVT ve PE'yi önlemek üzere, BEÇ, erken mobilizasyon ve erken rehidrasyon gibi tedbirlerin yanısıra mobilizasyonu kısıtlı hastalarda subkutan antikoagülan tedavi önerilmektedir.^{59,61}

Yoğun bakım hastaları: Yoğun bakım hastalarında DVT insidansı %25-32 arasında değişmektedir. Bu hastaların çoğunda birkaç VTE risk faktörü bir arada bulunmaktadır ve yaklaşık %5'inde yoğun bakıma yatırılmadan önce DVT gelişmiş durumdadır. Bu hastalarda trombositopeni, renal yetmezlik veya aktif gastrointestinal kanama gibi durumlar farmakolojik tromboprofilaksiyi güçleştirir, bu nedenle çok dikkatli yapılmalıdır.²⁷

Uzun süreli yolculuklar: Uzun süreli (8-10 saatten uzun süren) uçak yolculukları zayıf olmakla birlikte bir VTE risk faktörü olarak kabul edilir. Çeşitli çalışmalarda uzun süreli uçak yolculuklarına bağlı değişik oranlarda (0-4 kat) risk artışı bildirilmiştir. Tromboz riski uzun süreli araba, otobüs ve tren yolculuklarında da artar. Seyahatten sonra VTE oluşan hastaların çoğunda geçirilmiş VTE öyküsü, kısa süre önce geçirilen cerrahi girişim veya travma, aktif kanser, östrojen kullanımı, ileri yaş gibi bir veya daha fazla risk faktörü bulunmaktadır. Uzun süreli uçuşlardan sonraki 1 ay içinde semptomatik VTE oranının yaklaşık olarak 2 milyonda 1 olduğu, mortalite oranının ise %2 civarında bulunduğu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada 8 saatten uzun uçak yolculukları yapan 60 yaşından küçük kişilerde ölümcül PE riskinin 1 milyon kişide 1.3 olduğu saptanmıştır.⁶

Tromboprofilakside düşük molekül ağırlıklı heparin ve standart heparin

Standart heparin ve DMAH ile tromboprofilaksi medikal hastalar için etkili ve güvenli yöntemlerdir. 15000 medikal hastayı kapsayan bir meta-analizde SH veya DMAH tromboprofilaksisi kontrol hastalarıyla kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonunda her iki ilacın DVT riskini %56, klinik olarak tanı konulan PE riskini ise %58 oranında azalttığı saptanmıştır. Aynı analizde SH ve DMAH'ların benzer etkiye sahip oldukları, ancak DMAH'larla majör kanama komplikasyonunun daha düşük (%52) olduğu saptanmıştır.¹⁷

Benzer şekilde daha yeni çalışmalar olan MEDENOX, THE PRINCE ve THE PRIME çalışmalarında minör kanama insidansı enoksaparin grubunda SH grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.¹⁷

Akut medikal hastalara 6-14 gün süreyle uygulanan enoksaparin (20 mg, SC, 1x1 ve 40 mg, SC, 1x1) ile plasebo gruplarının karşılaştırıldığı, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 3 ay takip süreli MEDENOX çalışmasında 1102 hasta incelenmiştir. Birincil sonlanım noktası olarak 1-14. günlerde oluşan VTE (bilateral venografi veya dupleks ultrasonografi ile DVT saptanması ya da PE tanısı konması) değerlendirilmiştir.⁴⁸

Birincil sonuç ölçütü, 866 hastada değerlendirilebilmiş, VTE insidansı 40 mg enoksaparin uygulanan grupta (%5.5 [291 hastanın 16'sı]) plasebo verilen gruba göre (%14.99 [288 hastanın 43'ü]) (görece risk, 0.37; %97.6 güven aralığı, 0.22-0.63; P<0.001) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. 40 mg enoksaparinin yararı 3 ay boyunca sürmüş, plasebo grubu ile 20 mg enoksaparin uygulanan grup arasında VTE insidansı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (%15.0 [287 hastanın 43'ü]). Yan etkiler açısından plasebo grubuyla her iki enoksaparin grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.⁴⁸

Sonuç olarak bu çalışmada akut medikal hastalığı olan hastalarda günde 40 mg deri altı enoksaparinle yapılan profilaktik tedavinin, VTE riskini güvenli biçimde azalttığı görülmüştür.⁴⁸



PREVENT çalışmasında da günde 5000 IU dalteparinin semptomatik DVT, semptomatik PE, ani ölüm ve asemptomatik proksimal DVT insidansını azalttığı saptanmıştır.⁴⁵ Bu çalışmada dalteparin kullanımı VTE ve ani ölümden oluşan birincil sonlanma noktasında %45, semptomatik VTE'de %30 relatif risk azalması sağlamıştır. Yirmi birinci günde majör kanama oranı dalteparin grubunda %0.49, plasebo grubunda %0.16 olarak saptanmıştır.⁴⁷

Hastanede yatan akut medikal hastalarda enoksaparin ve SH profilaksilerinin klinik ve ekonomik sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla yapılan bir çalışmada 40 yaş ve üzerindeki, en az 6 gün süreyle, akut bir medikal durumla (dolaşım, solunum hastalıkları ve kanser) hastanede yatarak enoksaparin (30-60 mg/gün) veya SH (5000-15000 IU/gün) profilaksisi yapılan 3316 hastanın DVT, PE ve VTE insidansları (birincil sonuç ölçütleri) karşılaştırılmıştır.⁶²

Çalışma sonunda enoksaparin alan grupta PE (%0'a karşılık %1.1) ve tüm VTE (%1.7'ye karşılık %6.3) riskleri, SH grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Enoksaparin ve SH gruplarında yan etki sıklıklarının benzer olduğu görülmüştür.⁶²

Sonuç olarak enoksaparin profilaksisi yapılan grupta VTE riski SH'ye kıyasla %74 oranında azalmış, yan etkiler ve ekonomik koşullarda anlamlı bir fark saptanmamıştır.⁶² Yapılan çalışmalarda günde tek doz DMAH kullanımının günde üç kez SH kullanımı kadar etkin olduğu görülmektedir.¹⁷

Genel medikal hastalarda yapılan maliyet etkinlik analizlerinde DMAH'ların en maliyet-etkin tromboprofilaksi yöntemi olduğu saptanmıştır. DMAH'ları SH'nin izlediği, fondaparinuxun ise majör kanama riskini artırması nedeniyle daha az etkin olduğu görülmüştür.⁶³ Medikal hastalarda mekanik tromboprofilaksinin etkisi konusunda yeterli veri yoktur.

Ülkemizde medikal profilakside SH, enoksaparin, dalteparin ve bemiparin endikasyon almıştır.¹⁶

Medikal hastalarda tromboprofilaksi önerileri:

- **Konjestif kalp yetersizliği, ağır bir solunum hastalığı, aktif kanser, akut iskemik inme, akut enfeksiyon hastalığı veya inflamatuvar bir hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan, yatağa bağımlı olan veya hastanede yatmakta olup VTE öyküsü bulunan, VTE gelişimi için bir veya daha fazla ek risk faktörü bulunan hastalarda, DMAH (enoksaparin 40 mg 1x1 veya dalteparin 5000 IU 1x1), düşük doz SH (5000 IU 3x1) ya da fondaparinux ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).**
- **Venöz tromboembolizm için risk faktörleri bulunan hastalarda farmakolojik tromboprofilaksi kontrendike ise, mekanik tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri). Kanama riski geçince farmakolojik profilaksiye başlanmalıdır.**
- **Akut medikal hastalık nedeniyle yatağa bağımlı olan kanser hastalarında, diğer yüksek riskli medikal hastalar gibi rutin tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).**

- Yoğun bakım ünitesine alınan her hastada VTE risk değerlendirmesi yapılmalı, VTE riski orta-yüksek olanlarda DMAH ya da düşük doz SH ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).
- İskemik inmeli hastalarda DMAH, düşük doz SH (Çok güçlü öneri), erken mobilizasyon ve BEÇ uygulanmalıdır (Zayıf öneri).
- Hemorajik inmeli veya kanama riski bulunan iskemik inmeli hastalarda BEÇ ile birlikte APK uygulanmalıdır (Zayıf öneri).
- Sekiz saatten uzun süreyle uçak yolculuğu yapan kişilere rahat, bol giysiler giymeleri, bol sıvı tüketmeleri ve bacak kaslarını sıklıkla çalıştırmaları önerilmelidir (Güçlü öneri).
- Ek risk faktörleri bulunan ve uzun yolculuklar yapan kişilerin bu önlemlere ek olarak, ayak bileğinde 15-30 mmHg basınç sağlayan diz altı BEÇ giymeleri (Zayıf öneri) veya uçak kalkmadan önce bir kez profilaktik dozda DMAH almaları önerilmelidir (Zayıf öneri). Bu yolcuların VTE profilaksisi amacıyla ASA almaları önerilmez (Çok güçlü öneri).

Tablo 24: Medikal hastaların tromboprofilaksisinde ulusal kılavuz önerileri

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



Venöz Tromboembolizmin Tedavisi

Derin ven trombozunun tedavisi

Tedavinin amacı

Derin ven trombozu tedavisinin amacı PE ve pulmoner hipertansiyon, periferik venöz hastalıklar, VTE nüksü ve posttrombotik sendrom gibi kronik komplikasyonların oluşmasını önlemektir.^{9,64,68,69}

Objektif yöntemlerle tanısı konmuş DVT'li tüm hastalara antikoagülasyon tedavisi mümkün olduğunca çabuk başlanmalıdır. Eğer klinik şüphe kuvvetli ise ve tanı testlerinin yapılması gecikecekse, testler beklenmeden tedaviye başlanmalıdır.⁶⁴ Antikoagülasyonda kullanılacak temel seçenekler ve uygulama yöntemleri Tablo 25 ve 26'da verilmiştir.

Tablo 25: Derin ven trombozu tedavi seçenekleri^{64,70}

- Antikoagülan ilaçlar
 - Standart heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinuks
 - Oral antikoagülanlar (varfarin ve direkt FXa/trombin inhibitörleri)
- Trombolitikler
- Vena kava filtreleri
- Cerrahi tedavi

Tablo 26: Antikoagülan tedavi uygulama yöntemleri⁶⁴

Antikoagülan ilaçlarla aşağıda belirtilen farklı yöntemler uygulanabilir:

1. SC DMAH (laboratuvar izlemi yapmadan)
2. İV veya SC SH (laboratuvar izlemi yaparak)
3. Kilo başına SC SH (laboratuvar izlemi yapmadan)
4. SC sabit doz fondaparinuks* (laboratuvar izlemi yapmadan)

SC: Deri altı, **İV:** İntravenöz, **DMAH:** Düşük molekül ağırlıklı heparin, **SH:** Standart heparin
*Ülkemizde fondaparinuks bu alanda endikasyon almamıştır.

Tedavi süreleri

Derin ven trombozunun en kısa tedavi süresi 3 aydır. Hiperkoagülabilité sendromu olanlarda genetik bozukluk kombine tip veya homozigot ise uzun bir süreyle tedavi yapılmalıdır. Nedeni bilinmeyen (idiyopatik) proksimal DVT varsa, kanama riski yoksa ve antikoagülasyon tedavi takibi mümkünse, 3 aydan uzun süreli tedavi yapılmalıdır.⁹

İdiyopatik tiplerde kanser olasılığı %20'ler civarında olduğu için hastaların aile anamnezlerinde kanser bulunuyorsa kanser taraması önerilir.⁶⁴

Akut DVT'li hastaların tedavisi hastanede ya da evde yapılabilir. Hastanede ya da evde tedavinin sonuçlarını karşılaştıran çalışmalarda tekrarlayan DVT oranı, majör kanama ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır.⁹ Hastanede tedavi edilmesi gereken grubun özellikleri Tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27: DVT tedavisinin hastanede yapılması gereken durumlar⁹

- Trombotik yükü yüksek olan hastalar
- Kanama riski yüksek olan hastalar
- Aktif kanaması olanlar
- Yeni cerrahi işlem geçirenler
- İleri evre karaciğer hastalığı olanlar
- 45 kg'dan zayıf, 100 kg'dan ağır olanlar
- Çocuklar,
- Komplikasyonu olan hamileler
- Hastaneye yatmayı gerektiren medikal hastalığı olanlar
- Venöz gangren hastaları



Başlangıç heparin tedavisinin süresiyle ilgili çalışmalar, 5-7 gün süreli SH tedavisinin, 10-14 gün süreli SH tedavisi kadar etkili olduğunu göstermiştir. Heparin tedavisinin kısa tutulması heparine bağlı trombositopeniyi önlemek açısından önemlidir. Bu konudaki güncel yaklaşım heparin ve varfarinin tanı sırasında birlikte başlanması ve heparinin 5.-7. günden sonra kesilmesi şeklindedir (INR 24 saat ara ile 2 kez ≥ 2 olduğu zaman heparin kesilir. Bu da genellikle heparin tedavisinin 5. gününe denk gelir.) Varfarin başlangıç dozu ortalama 5 mg'dır ve hastanın yaşına bağlı olarak değişir. Yaşlı hastalarda 2.5 mg dozunda başlanmalıdır.⁶⁴

Derin ven trombozu tedavisinde standart heparin

Derin ven trombozu başlangıç tedavisinde SH uygulaması devamlı İV infüzyon şeklindedir. Derin ven trombozunda İV SH dozu, 5000 U İV bolus şeklinde ve devamında 24 saatte 30000 U olacak şekilde devamlı infüzyon veya kilo ayarlı rejimde 80 U/kg bolus ve devamında 18 U/kg/saat infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Her 6 saatte bir aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) kontrol edilerek başlangıç aPTZ değerinin 1.5-2.5 arasında olacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı testinin sorunlu olduğu ve kullanılmadığı durumlarda anti-faktör Xa aktivitesi testi yapılmalıdır. Standart heparin dozu anti-faktör Xa aktivite 0.3-0.7 IU/mL aralığında olacak şekilde ayarlanır.⁶⁴

Derin ven trombozu idame tedavisinde ayarlanmış dozda SC SH etkili bir yaklaşımdır, ancak düşük doz (2x5000 U) SH bu amaç için yeterli değildir. Daha az osteoporoz gelişme potansiyeli, takip gerektirmemesi ve günde tek doz uygulanabilmesi nedeniyle uzun dönem VTE tedavisinde SH yerine DMAH tercih edilmelidir.⁶⁴

Derin ven trombozu tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparinler

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, SH'ye göre daha öngörülebilir farmakokinetik özelliklere ve daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Bu nedenle çoğu hastada izlem gerektirmeden bir veya iki doz şeklinde SC olarak uygulanabilmektedir. Yine de böbrek yetersizliği veya gebelik gibi bazı klinik durumlarda, DMAH dozu anti-faktör Xa aktivitesine göre ayarlanarak izlenir.⁶⁴

Son zamanlarda yapılan ve DMAH ile SH kullanımının karşılaştırıldığı 17 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, DMAH grubunda tekrarlayıcı trombotik komplikasyonların, majör kanamanın ve ölüm olaylarının SH grubuna göre anlamlı derecede daha az görüldüğü saptanmıştır.⁷⁰

Gebe hastalarda VTE tedavisi 5-10 gün süreyle, DMAH veya SH derhal uygulanması ve tedaviye DMAH ile devam edilmesi önerilmektedir. Bu hastalarda DMAH, SH'ye tercih edilebilmektedir.¹³

Ülkemizde akut VTE'si olan 246 hastayla gerçekleştirilen çok merkezli, 18 ay takip süreli bir çalışmada 1.5 mg/kg enoksaparin ile fiziksel değerlendirme ölçütlerindeki olumlu gelişmelerin yanı sıra, ultrasonografik incelemede tıkalı ven sayısında anlamlı azalma saptanmıştır. VTE nüks oranı %4.47 olmuş ve tüm nüksler hastaların her hangi bir tedavi almadığı 12. hafta vizitinden sonra ortaya çıkmıştır. Bu çalışma, akut venöz tromboembolik hastalığın tedavisinde ambulator olarak enoksaparin ve oral antikoagülan kombinasyonunun en az 3 ay boyunca kullanılmasının, alt ekstremitelerin her seviyesinde trombüs oluşumunu azaltma açısından etkili bir tedavi olduğunu göstermiştir. Çalışmada ilaçla ilişkili olabilecek sadece 1 ciddi yan etki görülmüştür.⁷¹

Derin ven trombozu tedavisinde fondaparinuks

Aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörü olan fondaparinuksun yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz SC uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. Tedavi dozu 50 kg altında hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7.5 mg/gün ve 100 kg'ın üstü hastalarda 10 mg/gün'dür.^{8,64} Fondaparinuksun ülkemizde bu endikasyonda ruhsatı bulunmamaktadır.¹⁶

Trombozu ortadan kaldıran tedavi seçenekleri

Akut DVT'li hastalarda trombüsün giderilmesine yönelik medikal veya cerrahi tedaviler, akut semptomları ve posttrombotik sendrom gelişme riskini azaltma potansiyeline sahiptir. Trombüsün giderilmesi venöz obstrüksiyonu ortadan kaldırır ve trombüs tarafından tıkanan kapakçıkların fonksiyonunu düzeltebilir. Ayrıca trombüs obstrüksiyonunun erken dönemde giderilmesi daha sonra gelişebilecek olan distal venöz segmentlerdeki dilatasyona bağlı venöz kapak yetersizliğini, böylelikle posttrombotik sendromu (PTS) engelleyebilir. Klinik çalışmalarda başarılı tedavinin hastaların prognozunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak her hastaya uygulanmaması gerektiği vurgulanmalıdır.^{27,64}

Akut derin ven trombozunda kateterle uygulanan tromboliz ve perkütan mekanik venöz trombektomi

Düşük trombolitik dozlarıyla hızlı tromboliz sağlamayı ve kanama komplikasyonlarını azaltmayı hedefleyen bu yöntemi değerlendiren çalışmalarda hastaların %70'den fazlasında tromboliz sağlanmıştır, kanama komplikasyonları ise ortalamada %5'e yakın olmuştur. Bu yöntem mekanik trombüs parçalanmasının eklenmesi (farmakomekanik tromboliz) benzer tromboliz (%70-80) ve kanama oranları (%5-8) sağlamakla birlikte, daha kısa tedavi süresi ve daha kısa yoğun bakımla sonuçlanmaktadır.⁶⁴



Perkütan mekanik venöz trombektomi, trombüsün mekanik olarak parçalanmasını tanımlar; genellikle kateterli trombolizle birlikte uygulanan bu işlem (farmakomekanik tromboliz) sırasında trombüs parçaları aspire edilebilir.⁶⁴

Bu yöntem; iliofemoral DVT'si bulunanlar, 14 günden kısa bir süredir semptomu olanlar, fonksiyonel durumu iyi olanlar ve yaşam beklentisi en az 1 yıl olan hastaların dahil olduğu yaygın akut DVT'si bulunan ve kanama riski düşük olan seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır.⁶⁴

Akut DVT'de sistemik tromboliz

Yapılan çalışmalarda antikoagülan tedaviyle birlikte uygulanan sistemik trombolizin posttrombotik morbiditeyi ve bacak ülserlerini azalttığı görülmüştür. Toplam 701 hastanın katıldığı, 12 çalışma içeren Cochrane analizinde tek başına antikoagülasyona kıyasla erken PE ve geç reküren DVT'nin azaldığı saptanmıştır.⁷²

Bu yöntem; 14 günden kısa bir süredir semptomu olanlar, fonksiyonel durumu iyi olanlar ve yaşam beklentisi en az 1 yıl olan hastaların dahil olduğu yaygın proksimal DVT'si bulunan ve kanama riski düşük olan seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır.⁶⁴

Akut DVT'de operatif venöz trombektomi

Operatif venöz trombektomi genellikle iliofemoral DVT'si olan hastalarda uygulanan bir yöntemdir. Venöz trombektominin değerlendirildiği 509 hasta katılımlı (520 ekstremitte) 9 randomize olmayan çalışmada hastaların %65-85'inin damarlarında kalıcı açıklık sağlanmış ve %65-75'inde femoral-popliteal kapakçık fonksiyonu korunmuştur. Bu işlemde operatif PE komplikasyonu seyrek olarak görülmektedir.⁶⁴

Bu yöntem; 7 günden kısa bir süredir semptomu olanlar, fonksiyonel durumu iyi olanlar ve yaşam beklentisi en az 1 yıl olan hastaların dahil olduğu yaygın proksimal DVT'si bulunan ve kanama riski düşük olan seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır.⁶⁴

Akut DVT ilk tedavisinde vena kava filtresi

Akut DVT hastalarında antikoagülasyon yerine veya antikoagülasyonla birlikte vena kava inferior ve daha seyrek olarak vena kava superior filtreleri uygulanabilir. Yapılan tek, randomize olmayan çalışma; rutin vena kava filtresi uygulamasının VTE nüksü ve total mortalite oranlarını değiştirmedeğini, DVT'de artma ancak PE'de azalma sağladığını, posttrombotik sendrom sıklığını etkilemediğini işaret etmiştir. Geniş kapsamlı bir derleme, filtre bölgesinde venöz tromboz oluşumunun sık (hastaların yaklaşık %10'u) olduğunu ve filtrelerin gereğinde renal venlerin üzerine yerleştirilebileceğini, vena kava superior filtrelerinin kullanışlı olduğunu göstermiştir. Epidemiyolojik veriler vena kava inferior filtrelerinin DVT hastalarında VTE nüksü riskini artırmadığını düşündürmektedir. Kanama riski nedeniyle antikoagülan tedaviye başlanamayan hastalara geçici filtre uygulanması ve antikoagülan tedaviye başlandığında filtrenin çıkartılması da olasıdır.^{27,64}

Akut DVT'de uzun süreli tedavi

Uzun süreli tedavinin amaçları; akut DVT atağının tedavisini tamamlamak ve akut olayla doğrudan ilişkili olmayan tekrarlayan VTE ataklarını önlemektir.³

Derin ven trombozunun antikoagülan tedavisini, kanama riski daha az olduğu sürece, devam ettirmek, trombozun tekrarlamasını engellemesi açısından düşünülmelidir. Bu amaçla genellikle 3 ay süreli tedavi önerilmektedir.⁶⁴

Ülkemizde SH, bemiparin, dalteparin, enoksaparin, nadroparin, parnaparin ve tinzaparin bu alanda endikasyon alan ilaçlardır. Fondaparinuxs ülkemizde bu alanda endikasyon almamıştır.¹⁶

Akut derin ven trombozu tedavisinde genel öneriler:

- *Derin ven trombozu olduğu objektif olarak doğrulanan hastalarda, kısa süreli (5-7 gün) derialtı DMAH, İV SH, laboratuvar izlemi ile birlikte deri altı SH, sabit doz deri altı SH veya sabit dozda deri altı fondaparinuxs tedavisi uygulanmalıdır (Tümü çok güçlü öneri). (Fondaparinuxsun ülkemizde akut derin ven trombozu tedavisinde endikasyonu bulunmamaktadır.)*
- *Klinik olarak DVT olasılığı yüksek olan hastalarda, tanısız testlerin sonucu beklenirken antikoagülan tedavi başlanmalıdır (Güçlü öneri).*
- *Akut DVT'li hastalarda, DMAH, SH veya fondaparinuxs ile birlikte varfarin tedavinin ilk günü başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).*
- *Akut DVT'li hastalarda, DMAH, SH veya fondaparinuxs tedavisine en az 5 gün ve INR 24 saat arayla ardı ardına 2 kez ≥ 2 olana kadar devam edilmelidir (Güçlü öneri).*
- *Varfarin tedavisi INR 24 saat arayla ardı ardına 2 kez 2 olduğunda parenteral antikoagülan kesilip, varfarine en az 3 ay devam edilmelidir (Çok güçlü öneri).*

Standart heparin kullanım önerileri:

- *Akut DVT hastalarında İV SH kullanılacaksa başlangıç bolus dozundan (80 U/Kg veya 5000 U) sonra devamlı infüzyon (18 U/Kg/s veya 1300 U/s) uygulanmalıdır; doz ayarlaması aPTZ uzaması anti-FXa değeri 0.3-0.7 IU/mL arasında olacak şekilde yapılmalıdır (Güçlü öneri).*
- *Akut DVT hastalarında monitorizasyonla deri altı SH kullanılacaksa başlangıç dozundan (17500 U veya 2x250 U/Kg) sonra idame doz ayarlaması enjeksiyondan 6 saat sonra yapılan ölçümde aPTZ uzaması anti-faktör Xa değeri 0.3-0.7 IU/mL arasında olacak şekilde yapılmalıdır (Güçlü öneri).*
- *Akut DVT hastalarında monitorizasyonsuz, sabit doz SC SH kullanılacaksa 333 U/Kg başlangıç dozundan sonra 2x250 U/Kg doz uygulanmalıdır (Güçlü öneri).*



Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanım önerileri:

- Akut DVT hastalarında, İV SH yerine, DMAH tercih edilmelidir, DMAH mümkünse ayaktan tedavi olarak (Güçlü öneri), zorunluysa yatarak tedavi olarak (Çok güçlü öneri) uygulanmalıdır.
 - DMAH ile tedavi edilen akut DVT hastalarında, rutin takip için anti-faktör Xa düzeyi ölçümü gerekmez (Çok güçlü öneri).
 - Akut DVT ve ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda DMAH yerine SH önerilir (Zayıf öneri).
-

Akut DVT'de kateterle uygulanan tromboliz ve perkütan mekanik venöz trombektomi öneriler:

- Geniş ve yaygın akut proksimal DVT'si olan ve kanama riski düşük bulunan seçilmiş hastalarda (iliofemoral DVT, 14 günden kısa zamandır bulunan semptomlar, iyi fonksiyonel durum, en az 1 yıllık yaşam beklentisi) kateterle tromboliz uygulanması önerilir (Zayıf öneri). Uygun koşullarda farmakomekanik tromboliz yapılması önerilir (Zayıf öneri).
 - Kateterle tromboliz yapıldıktan sonra altta yatan venöz lezyonların balon anjiyoplasti ve stentlerle düzeltilmesi önerilir (Zayıf öneri).
 - Kateterle tromboliz yapılan hastalara antikoagülan tedavi tromboliz yapılmayanlarla aynı şekilde uygulanmalıdır (Güçlü öneri).
 - Akut DVT hastalarında tek başına perkütan mekanik trombektomi önerilmez (Zayıf öneri).
-

Sistemik tromboliz önerileri:

- Geniş ve yaygın proksimal DVT'si olan ve kanama riski düşük bulunan seçilmiş hastalarda (14 günden kısa zamandır bulunan semptomlar, iyi fonksiyonel durum, en az 1 yıllık yaşam beklentisi) kateterle tromboliz uygulanamıyorsa sistemik tromboliz yapılabilir (Zayıf öneri).
-

Operatif venöz trombektomi önerileri:

- Akut iliofemoral DVT'si olan seçilmiş hastalarda (7 günden kısa süredir bulunan semptomlar, iyi fonksiyonel durum, en az 1 yıllık yaşam beklentisi) operatif venöz trombektomi önerilir (Zayıf öneri). Hastaların kanama riski yüksek değilse operatif venöz trombektomi yerine kateterle tromboliz yapılması tercih edilir (Zayıf öneri).
 - Operatif venöz trombektomi yapılan hastalarda antikoagülan tedavi, trombektomi yapılmayanlarla aynı şekilde uygulanmalıdır (Güçlü öneri).
-

Vena kava inferior filtresi önerileri:

- *Derin ven trombozu hastalarında antikoagülan tedaviye ek olarak rutin vena kava filtresi uygulanması önerilmez (Çok güçlü öneri).*
- *Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu, kanama riski yüksek DVT olgularında vena kava filtresi önerilir. Antikoagülan tedavi yapılmadığından vena kava filtresi takılan akut DVT hastalarına kanama riski azalır azalmaz antikoagülan tedavi uygulanmalıdır (Güçlü öneri).*

Hareket ve mekanik tromboprolaksi önerileri:

- *Derin ven trombozu olan hastalar antikoagülan tedavinin yanı sıra erken mobilize edilmelidir. En az 2 yıl, PTS semptomları varsa daha uzun süreyle basınçlı (30-40 mmHg) çoraplarla kompresyon tedavisi yapılması önerilir.*
- *Kompresyon tedavisine mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.*

Uzun süreli tedavi önerileri:

- *Geçici bir risk faktörüne ikincil gelişen DVT'si olan hastalarda, 3 ay boyunca varfarin ile tedavi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).*
- *Tetiklenmemiş DVT hastalarında, en az 3 aylık varfarin tedavisi önerilmektedir. (Çok güçlü öneri). Üç aylık antikoagülan tedaviden sonra, tüm hastalarda uzun süreli tedavinin risk-yarar oranı değerlendirilmelidir (Güçlü öneri). İlk atağını geçiren, kanama riski bulunmayan ve düzgün antikoagülan takibi yapılabilen hastalarda ve ikinci atağını geçirenlerde uzun süreli tedavi önerilir (Çok güçlü öneri). Tetiklenmemiş ilk distal DVT hastalarında, 3 aylık antikoagülan tedavi yeterlidir (Zayıf öneri). Geçici risk faktörü olan distal DVT olan hastalarda 6-12 ay tedavi önerilir (Zayıf öneri).*
- *DVT ve kanser hastalarında uzun süreli antikoagülan uygulamasının ilk 3-6 ayında DMAH uygulaması önerilir (Çok güçlü öneri). Daha sonra DMAH veya varfarin ile kanser iyileşene kadar veya uzun süreli olarak antikoagülasyon yapılmalıdır (Güçlü öneri).*
- *Uzun süreli antikoagülasyon yapılan hastalarda tedavinin risk-yarar oranı düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir (Güçlü öneri).*
- *Varfarinin dozu hedef INR 2.5 (2.0-3.0) olacak şekilde ayarlanmalıdır (Çok güçlü öneri). İlk 3 aylık uygulamayı takiben daha seyrek INR takibi yapılabilecek olan hastalarda, tedavinin kesilmesi yerine düşük yoğunluklu tedavi önerilir (INR aralığı: 1.5-1.9), (Çok güçlü öneri).*



Tablo 28: Derin ven trombozu tedavisinde ulusal kılavuz önerileri

Hasta özellikleri	Farmakolojik tedavi	Girişimsel tedaviler
Akut DVT	<p>Parenteral antikoagülan tedavi: SC DMAH, İV SH, monitorize SC SH, sabit doz SC SH, SC fondaparinux: Çok güçlü öneri, (Fondaparinux ülkemizde endikasyon almamıştır)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Süresi: En az 5 gün, INR 24 saat arayla 2 kez \geq 2 olana dek: Güçlü öneri <p>Varfarin: DMAH, SH, fondaparinux ile birlikte: Çok güçlü öneri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Süresi: En az 3 ay: Çok güçlü öneri; Geçici risk faktörü olan distal DVT hastalarında 6-12 ay: Zayıf öneri 	
Yaygın akut proksimal DVT'si bulunan kanama riski düşük olan seçilmiş hastalar	Sistemik tromboliz: Zayıf öneri	Kateterle tromboliz ve perkütan mekanik venöz trombektomi: Zayıf öneri
Akut iliofemoral DVT'si olan seçilmiş hastalar		Operatif venöz trombektomi: Zayıf öneri
Akut DVT		Rutin vena kava inferior filtresi önerilmez: Çok güçlü öneri
Kanama riski yüksek		Vena kava inferior filtresi: Zayıf öneri
• Kanama riski azaldığında	Parenteral antikoagülan tedavi: Güçlü öneri	
DVT + Kanser	3-6 ay süreyle DMAH: Çok güçlü öneri DMAH veya varfarin ile kanser iyileşeme kadar veya uzun süreyle tedavi: Güçlü öneri	

■ Pulmoner Embolizm Tedavisi

Pulmoner embolizm ve DVT genellikle birlikte seyreden iki klinik formdur. Bu iki hastalığın temel tedavi ilkeleri benzer olmakla birlikte bazı farkları da vardır. İzole DVT olguların evde de tedavi edilebilirken, PE olgularında hastanede yatırılarak tedavi edilmeleri gerekir. İzole DVT olgularının öncelikle DMAH'larla tedavi edilmeleri gerekirken, PE olgularının hastalığın klinik formlarına uygun ilaçlarla tedavi edilmeleri gereklidir.⁸

Pulmoner embolizm kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda yüksek düzeyde kanama riski yoksa tanı dışlanana kadar derhal DMAH, SH veya fondaparinux ile antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Ülkemizde fondaparinux medikal hastaların PE tedavisinde henüz endikasyon almamıştır. Masif emboli klinik formunda öncelikle SH tercih edilmeli ve hasta trombolitik tedavi açısından değerlendirilmelidir. Submasif ve non masif PE'lerde DMAH'lar ya da SH verilebilir. İlk 24 saat içinde oral antikoagülanlar da eklenir. Tanı kesinleşince heparin tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Oral antikoagülanların istenilen INR aralığında (INR 2-3) olduğu 24 saat arayla üst üste 2 kez doğrulandıktan sonra heparin tedavisi sonlandırılarak oral antikoagülanlarla tedaviye devam edilir. Pulmoner embolizmde Tablo 29'da görüldüğü gibi üç temel tedavi yaklaşımı söz konusudur.⁸

Tablo 29: Pulmoner embolizmde tedavi yaklaşımları⁸

- **Antikoagülan tedavi:** Yeni trombus oluşumunu ve mevcut trombusün genişlemesini önler (SH, DMAH, direkt trombin inhibitörleri, fondaparinux, danaparoid ve varfarin).
- **Reperfüzyon tedavisi:** Trombolitik tedavi, cerrahi embolektomi ve kateter trombektomi
- **Vena kava inferior filtreleri:** Trombusün akciğere ulaşmasını mekanik olarak engeller.

Tedaviye başlamadan önce hastalığın şiddeti ve tedavinin hastada oluşturabileceği kanama riski değerlendirilmelidir.⁸

Pulmoner embolizmde antikoagülan tedavi

Pulmoner embolizmde İV SH, SC DMAH veya SC fondaparinux gibi parenteral antikoagülan ajanlarla hızlı antikoagülasyon sağlandıktan sonra tedaviye oral varfarin ile devam edilir. En az üç ay süresince uygulanan antikoagülan tedavi (ikincil profilaksi) nüks ve erken mortalitede belirgin bir azalma sağlar.^{8,64}



Pulmoner embolizm tedavisinde standart heparin

Standart heparin İV olarak verilen yükleme dozunun ardından sürekli İV infüzyon şeklinde uygulanır. Sürekli İV etkinliği başlangıç dozuna bağlıdır. Başlangıç yükleme dozu olarak 80 IU/kg heparin İV bolus uygulanır, ardından, 18 IU/kg/saat veya 1300 IU/saat hızda %5'lik dekstroz solüsyonu içinde sürekli infüzyona geçilir. İnfüzyon pompası veya doz ayarlayıcı set en uygun kullanım yöntemidir. Heparinin terapötik indeksi çok dar olduğundan antikoagülan etkisi ve kanama riski, aPTZ ile yakından izlenmelidir.^{8,63}

Heparin direnci, VTE tedavisinde hastaların bir bölümünde “kilodan bağımsız olarak” yüksek dozda heparine (>35000 IU/gün) ihtiyaç duyulması olarak tanımlanır. Bu olgularda, plazma heparini hedeflenen düzeylerde iken, aPTZ düzeyi subterapötik düzeydedir. Heparin direnci kuşkusu olan hastalarda heparin dozunun aPTZ değerleri yerine plazma heparin düzeyleri (anti-faktör Xa aktivitesi) ile kontrol edilmesi daha doğru olur. Bu durumda, heparin bağlayıcı proteinlere daha az bağlanmalarından dolayı heparin yerine DMAH'lar tercih edilebilir.⁸

Pulmoner embolizm tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparinler

Standart heparin ile karşılaştırıldığında DMAH'ların biyoyararlanımları daha iyi, yarılanma süreleri ise daha uzundur. DMAH'lar SH'den daha az majör kanamaya yol açarlar. Klirensleri dozdan bağımsızdır. DMAH'lar protrombin zamanı ve aPTZ'de herhangi bir uzamaya yol açmamaları nedeniyle kullanımları sırasında monitorizasyona gerek yoktur. Uzun süreli kullanımlarda standart heparine göre trombositopeni ve osteoporoz riski daha düşüktür. Karşılaştırmalı çok sayıdaki çalışmada nüks yönünden DMAH'ların en az SH kadar etkili oldukları bildirilmiştir. DMAH'lar subkutan yolla ve sabit dozlarda uygulanırlar. Genellikle günde iki kez verilmekle birlikte günde tek doz da uygulanabilmektedir.^{8,64} Ülkemizde bu endikasyonda ruhsatlı DMAH'lar ve dozları Tablo 30'da verilmiştir.

Tablo 30: Ülkemizde bulunan düşük molekül ağırlıklı heparinler ve tedavi dozları⁸

Enoksaparin	1 mg/kg/12 saat veya 1.5 mg/kg/24 saat (180 mg'ı geçmeyecek; 1 mg =100 U)
Dalteparin	100 IU/kg/12 saat veya 200 IU/kg/24 saat (18000 IU'yi geçmeyecek)
Nadroparin	85.5 IU/kg/12saat veya 171 IU/kg/24 saat (17100 IU'yi geçmeyecek)
Tinzaparin	175 IU/kg/24 saat
Parnaparin	6400 IU/24 saat

Pulmoner embolizm tedavisinde fondaparinuks

Fondaparinuks aktif faktör X'un (Xa) sentetik ve selektif bir inhibitörüdür. Yarılanma süresi 15-20 saat olduğundan günde tek doz SC uygulanır. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmez. VTE'nin hem profilaksi hem de tedavisinde kullanılabilir. Tedavi dozu 50 kg altında hastalarda 5 mg/gün, 50-100 kg arası hastalarda 7.5 mg/gün ve 100 kg'ın üstü hastalarda 10 mg/gün'dür.^{8,64} Fondaparinuksun ülkemizde bu endikasyonda ruhsatı bulunmamaktadır.¹⁶

Tedavi öncesi kanama riskinin belirlenmesi

Antikoagülasyonun mutlak kontrendikasyonları; aktif iç organ kanaması ve yeni oluşmuş spontan intrakraniyal kanamadır. Bu durumda cerrahi veya mekanik tedavi yöntemleri düşünülmelidir. Son iki hafta içinde ameliyat olmuş veya travma geçirmiş olmak, kanama diyatezi, kontrol altında olmayan ağır hipertansiyon (sistolik >200 mmHg, diyastolik >120 mmHg) ve diğer kanama riski bulunan durumlar göreceli kontrendikasyonlardır. Ağır kanama riski olan olgular dışında kanama riskini değerlendirmek için Wells ve arkadaşlarının geliştirdiği indeks kullanılabilir (Tablo 31).⁸

Tablo 31: Wells kanama risk skorlaması⁸

Risk	Puan
Yaş >65	1
Gastrointestinal kanama öyküsü	1
İnme öyküsü	1
Aşağıdakilerden biri veya daha fazlasının varlığı:	1
• Hematokrit < %30	
• Kreatinin >1.5 mg/dL	
• Diabetes mellitus	
• Yakın zaman içinde akut miyokard infarktüsü	
Risk değerlendirme:	
Toplam skor = 0	Düşük risk
Toplam skor = 1-2	Orta risk
Toplam skor ≥ 3	Yüksek risk

Oral antikoagülan tedavi

K vitamini antagonistleri arasında en yaygın kullanılan ilaç "varfarin sodyum" dur. SH veya DMAH ile başlanan tedavinin ilk 24 saatinde tedaviye oral antikoagülanların eklenmesi uygun olur. Trombüs yükü fazla ve/veya kanama riski yüksek olgularda oral antikoagülanlar daha geç dönemde tedaviye eklenebilir. Başlangıç dozu 5 mg/gün'dür. Antikoagülanların etkileri geç başlar (yaklaşık 48-72 saat) ve tedaviye tek başlarına başlanmaları uygun değildir. İlk günden itibaren günlük INR ölçümü ile antikoagülan etki izlenir. INR değeri istenen aralığa ulaştığında; ilk ay haftada bir, sonraki ay 15 günde bir ve üçüncü aydan itibaren tedavi sonuna kadar ayda bir kontrol



INR ölçümü yapılması gerekir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, konjestif kalp yetmezliği olanlarda, sık diyare oluştuğunda, diyetle K vitamini alımı arttığında (yeşil yapraklı sebze ağırlıklı diyet) veya azaldığında bu değerlendirmeler daha kısa aralıklarla yapılır. Varfarin kanama dışında, daha nadir olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, alopesi, dermatit ve ürtiker yapabilir. Varfarin grubu oral antikoagülanlar pek çok ilaç ve besinle etkileşir. Kullanımda dikkatli olmak gereklidir.⁸

Antikoagülan tedaviye kontrendikasyon varsa vena kava inferiora filtre takılması düşünülmelidir.⁶⁴

Hipotansiyon (sistolik kan basıncı ≤ 90 mmHg) ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PE kanıtlandığında kontrendikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Sağ ventrikül yüklenme bulguları olduğu halde hipotansif olmayan submasif PE olgularında trombolitik tedavi tartışmalıdır. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra sırasıyla SH ve oral antikoagülana geçilir. Kanıtlanmış nonmasif ve submasif PE olgularında, tedaviye ilk 24 saat içinde oral antikoagülan eklenmesi önerilir. Heparin kesildikten sonra tedaviye sadece oral antikoagülan ile en az üç ay devam edilir. Trombolitik tedavi kontrendikasyonu bulunan masif PE'li olgularda hasta cerrahi veya mekanik yöntemlerle embolektomi açısından değerlendirilir.⁸

Tedavi komplikasyonları

Heparine bağlı kanama: Heparinin antidotu protamin sülfat; son 60-90 dakikada verilen SH'nin tamamını, DMAH'ların ise %30-70'ini nötralize edebilir. Protamin sülfat bir kerede 50 mg'ı aşmayacak şekilde ve 10-30 dakikada yavaş intravenöz injeksiyon veya serum fizyolojik içinde infüzyon (>1 saat) şeklinde uygulanır. Etkisi hemen başlar ve iki saat sürer. Gereğinde injeksiyon en az 10 dakika sonra tekrarlanabilir.⁸

Her 100 IU SH için gereken protamin sülfat dozu heparin kesildikten sonraki 30 dakika içinde uygulanacak ise 1.0-1.5 mg; 30-60 dakika içinde verilecekse 0.5-0.75 mg ve 60-120 dakika arasında ise 0.25-0.375 mg olmalıdır. Ülkemizde 1 ml'si 1000 IU heparini nötralize eden 10 mg protamin HCl içeren, 5000 IU/5ml'lik protamin HCl formu bulunmaktadır.⁸

DMAH'lara bağlı gelişen kanamalarda, doz son 8 saat içerisinde verilmişse 100 anti-faktör Xa'sine karşılık 1 mg protamin ile nötralize edilir (1 mg enoksaparin yaklaşık 100 anti-faktör Xa IU taşır). Doz 8 saatten daha önce verildiyse protamin dozu daha düşük olmalıdır.⁸

Protamin sülfat anafilaksiye neden olabilir, bu nedenle yavaş uygulanmalıdır; en sık görülen yan etkisi ise hipotansiyondur. Protamin alerjisi olan hastalarda heparin antagonisti olarak, toluidin mavisi (5 mg/kg, İV yavaş olarak veya 0.2-0.3 gr oral) ve heksadimetrin bromür (heparininin her miligramı kadar ve 1 mg/ml olacak şekilde 15 dakikada) gibi heparinle kompleks oluşturabilen diğer maddeler kullanılabilir.⁸

Heparine bağlı trombositopeni: Heparin alan hastalarda immün trombositopeni gelişebilir. Olguların üçte birinde, mevcut VTE ilerler veya yeni venöz/arteriyel trombüsler oluşabilir. Antikoagülan tedavinin 5-15. günleri arasında (hasta daha önceden heparin tedavisi aldıysa daha erken olabilir), trombosit sayısının tedavi öncesi değerinin %50'sinin altına indiği veya trombosit sayısının $100.000/mm^3$ 'ün altına düştüğü saptanırsa heparine bağlı trombositopeni düşünülmelidir. Kesin tanı için trombosit faktör 4-heparin kompleksine karşı gelişen IgG bakılması yeterlidir. Mortalitesi %20-30 arasında olan bu tablo gelişirse heparin kesilmelidir. Varfarin; protein C azalmasına ve buna bağlı

hiperkoagülabiliteye neden olduğu için heparine bağlı trombositopeni olgularında tek başına kullanılmamalıdır. DMAH'lar SH ile çapraz reaksiyona girebildikleri için önerilmezler. Hızlı antikoagülasyon gerektiğinde hirudin (lepirudin) ve danaparoid sodyum gibi direkt trombin inhibitörleri kullanılır. Hirudin tedavisine 400 mcg/kg dozda başlanır, daha sonra 150 mcg/Kg/s olarak sürekli infüzyon yapılır. Danaparoid sodyuma ise 400 U/s dozda başlanır, sonra 2 saat süreyle 300 U/s, daha sonra 200 U/s dozda devam edilir. Ancak bu ilaçlar ülkemizde bulunmamaktadır. Alternatif olarak fondaparinuks; 50 kg altındaki hastalarda 5 mg, 50-100 kg arasındakilere 7.5 mg ve 100 kg'dan fazla olanlara 10 mg günde bir kez subkutan yoldan uygulanır. Fondaparinuksun dünyada ve ülkemizde bu endikasyonda ruhsatı bulunmamaktadır. Trombosit sayısı normale ulaştığında tedaviye varfarin eklenir. Ardışık iki gün INR değeri 2-3 arasında bulunduğunda antikoagülan tedaviye tek başına varfarin ile devam edilir.^{8,16}

Oral antikoagülanla bağlı kanama: Özellikle ileri yaşta (>65) olanlar, inme veya gastrointestinal kanama öyküsü, ciddi karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar ve antitrombotik tedavi uygulananlarda (ASA, klopidogrel vb) kanama riski artar.⁸ Varfarine bağlı kanamada uygulanabilecek yöntemler Tablo 32'de verilmiştir.

Tablo 32: Oral antikoagülanla bağlı kanamalarda uygulanacak tedavi yöntemleri⁸

Durum	Yaklaşım
INR terapötik aralıktan yüksek ancak <5.0 ve ciddi kanama yok	Doz azaltılır veya atlanır, daha sık kontrol gerekir, INR terapötik aralığa geldiğinde öncekinden daha düşük dozda devam edilir, terapötik dozun çok az üstünde ise doz azaltımı gerekemeyebilir.
9 > INR >5.0 ve ciddi kanama yok	İlk veya ilk iki dozu atlanır, INR daha sık kontrol edilir, terapötik aralığa ulaşıncaya kadar doz dikkatle ayarlanır. Alternatif olarak hasta ciddi kanama riski taşıyorsa ilk doz atlanır ve vitamin K (1.0-2.5mg oral) verilir. Daha hızlı düzelmeye isteniyorsa örneğin acil operasyon yapılacaksa, vitamin K (<5 mg oral) INR'deki düşmenin 24 saatte olacağı düşünülerek verilebilir. INR hala yüksekse yeniden vitamin K (1-2 mg oral) verilebilir.
INR > 9.0 ciddi kanama yok	Varfarin tedavisi kesilir ve INR'nin 24-48 saat içinde düşeceğini düşünerek daha yüksek doz vitamin K verilir. Daha sık kontrol edilir ve gerektiğinde yeniden vitamin K verilir. INR terapötik aralığa geldiğinde dikkatle ayarlanmış bir dozda devam edilir.
Herhangi bir INR düzeyi, ciddi kanama ile birlikte	Varfarin kesilir ve 10 mg İV yavaş infüzyon ile vitamin K verilir, durumun aciliyetine göre taze donmuş plazma (TDP), protrombin kompleks konsantresi (PCC) veya rekombinan faktör VIIa (rVIIa) verilebilir. Vitamin K gerektiğinde 12 saatte bir tekrarlanabilir.
Hayatı tehdit eden kanama	Varfarin tedavisi kesilir ve 10 mg İV yavaş infüzyon ile vitamin K ile birlikte TDP, protrombin kompleks konsantresi veya rekombinan faktör VIIa (rVIIa) verilir. INR'ye göre gerektiğinde tekrarlanabilir.



Varfarine bağlı cilt nekrozu: Varfarine bağlı cilt nekrozu nadir bir durum olup protein C veya protein S eksikliği olan hastalarda görülür. Varfarin tedavisinin başlangıcından ortalama 3-8 gün sonra küçük damarların trombotik oklüzyonu sonucunda gelişir.⁸

Reperfüzyon tedavisi

Trombolitik tedavi: Trombolitik tedavinin mutlak endikasyonu, kardiyojenik şok ve/veya başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya 15 dakika içinde arteriyel tansiyonun bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) geliştiği masif pulmoner embolizmdir. Hipotansiyonu olmayan ancak ciddi hipoksemi, geniş perfüzyon defektleri, sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikülde serbest trombüs ve foramen ovale açıklığı olan hastalarda mortalite riski yüksek, kanama riski düşükse trombolitikler verilebilir, ancak bu konuda uzlaşa sağlanamamıştır.⁸

Bir Cochrane analizinde 101 hastanın değerlendirilmesi sonucunda trombolitik tedavinin posttrombotik morbiditede ve bacak ülserlerinde azalma sağladığı belirtilmektedir. Trombolitik tedavi PE'nin rezolüsyonunu hızlandırır ve daha hızlı hemodinamik düzelmeye sağlar. Trombolitik tedavinin klinik sonuçları iyileştirdiğine dair güçlü kanıtlar yoktur. Kanama risk faktörleri bulunmayan ve hemodinamisi bozuk hastalar trombolitik tedaviden fayda görecektir.⁶³ Trombolitik tedavinin semptomların başlangıcından itibaren ilk 14 gün içinde en etkili olduğu, bu süre uzadıkça tedavinin etkinliğinin azaldığı kabul edilmektedir; bu nedenle, semptomların başlangıcından sonra 14 günden fazla süre geçen olgularda trombolitik tedavi uygulanması önerilmez. Trombolitik tedavi ile kanama riski antikoagülan tedaviden yüksektir.⁸

Masif PE tedavisinde kullanılan trombolitik ilaçlar; streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) ve rekombinan doku plazminojen aktivatörüdür (rt-PA). Streptokinaz, diğerlerine göre daha ucuz olmasına karşın alerjik reaksiyonlar ve hipotansiyon gibi yan etkilere daha fazla yol açar. Rekombinan doku plazminojen aktivatörünün infüzyon zamanı kısadır (iki saat) ve hızlı etkilidir. Hipotansiyon/şok tablosu varlığında hemodinaminin hızla düzeltilmesi için rt-PA tercih edilmelidir. Ülkemizde bulunan trombolitik ilaçlar ve dozları Tablo 33'te verilmiştir. İlk 24 saat sonundaki pulmoner perfüzyondaki düzelmeye açısından trombolitik ilaçlar arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Trombolitik tedavi yapılmadan önce gereksiz invazif girişimlerden sakınılmalıdır. Trombolitik tedavi kararı verildiğinde antikoagülan tedavi kesilmelidir.⁸

Trombolitik tedavinin en önemli komplikasyonu kanama olduğundan, tedaviye başlamadan önce PE tanısının kesinleştirilmesi ve kanama riskini arttıran faktörlerin göz önüne alınması gerekir. Tedavi verilen olguların yaklaşık %3'ünde kanama komplikasyonu görülür. Sistemik trombolitik tedavide en ciddi komplikasyon intrakraniyal hemorajidir. Serebral sistemde anevrizma, tümör, infarktüs, travma veya cerrahi girişim söz konusu ise intrakraniyal kanama riski daha da artar. İntrakraniyal kanama şüphesi varsa ilaç infüzyonu hemen durdurulmalıdır. Kanama, damara giriş yerinden kaynaklanıyorsa buraya elle kompresyon yapılması yeterli olabilir. Ciddi kanamada bile kanama kontrolü için trombolitik ilacın kesilmesi genellikle yeterli olur. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları Tablo 34'te verilmiştir.

Masif ve sürekli kanamalarda kriyopresipitat infüzyonu uygulanır. Bu tedavi yetersiz kalırsa taze donmuş plazma (faktör V ve VIII kaynağı), trombosit süspansiyonu ve antifibrinolitik ajanlar kullanılır.^{8,73}

Kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi alamayan veya kritik durumu sistemik trombolitik tedavinin etkili olmasına kadar geçecek süreyi beklemeye izin vermeyen seçilmiş hastalarda eğer yeterli deneyim mevcutsa girişimsel kateterizasyon teknikleri veya pulmoner embolektomi önerilir.⁸

Tablo 33: Masif pulmoner embolizmde trombolitik tedavi⁸

İlaç	Elde etme şekli	Plazma yarılanma süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen Tedavi süresi
SK	C grubu β hemolitik streptokok	18-25	250.000 IU, 30 dk	100.000 IU/saat	24 saat
UK	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13-20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg saat	12 saat
rt-PA	Rekombinan DNA teknolojisi	2-6	Gerekmiyor	50/mg saat	2 saat

SK: Streptokinaz, **UK:** Ürokinaz, **rt-PA:** Rekombinan doku plazminojen aktivatörü
Tüm ilaçlar periferik damardan IV yolla verilirler

Tablo 34: Trombolitik tedavi kontrendikasyonları⁸

Mutlak	Göreceli
Aktif kanama varlığı	Son altı ay içindeki geçici iskemik atak
Hemorajik veya orijini bilinmeyen inme	Gebelik veya postpartum ilk hafta
Son altı ay içindeki iskemik inme	Komprese edilemeyen girişim yerleri
Santral sinir sistemi tümörleri	Travmatik resüsitasyon
Son üç hafta içindeki majör travma	Refrakter hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg)
Cerrahi girişim veya kafa travması	İlerlemiş karaciğer hastalığı İnfektif endokardit Aktif peptik ülser



Trombolitik mekanik tedavi: Trombolitik ajan bir kateter yolu ile lokal olarak doğrudan trombüse uygulanabilir. Ancak bir çalışmada bu tedavinin sistemik tedaviye üstünlüğü gösterilemediği gibi kateter giriş yerinde daha fazla kanamaya neden olduğu bildirilmiştir. Lokal intraembolik trombolitik tedavi, kateter ile yapılan mekanik pulmoner embolektomi ile birlikte de kullanılabilir.⁸

Pulmoner embolektomi: Pulmoner embolektomi, sistemik arteriyel hipotansiyon ya da sağ kalp yetersizliğine yol açan ve trombolitik tedaviye rağmen ilk bir saat içinde hemodinamisi düzelmeyen masif PE olgularına veya trombolitik tedavi kontrendikasyonu olan masif PE olgularına uygulanır. Embolektomi yeterli deneyime sahip merkezlerde yapılmalıdır. Cerrahi dışında kateter aracılığı ile perkütan olarak da yapılabilir.⁸

Derin ven trombozunda özellikle iliofemoral DVT'de seçilmiş ileri vakalarda bazı merkezler tarafından cerrahi tromboembolektomi uygulanabilmektedir.⁸

Vena kava inferior filtreleri

Filtre kullanılması gereken hasta grupları Tablo 35'te verilmiştir. Filtreler; kalıcı ve geçici filtreler olarak iki tiptedir. Vena kava inferior filtreleri genellikle renal venlerin altındaki düzeylere perkütan veya cerrahi yollarla yerleştirilir. Eski yıllardaki yaygın kullanımına karşılık, son yıllarda filtre uygulaması tartışılabilir duruma gelmiştir.^{8,9}

Antikoagülan tedaviye ek olarak filtre kullanılan hastalarla sadece antikoagülan kullanılan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, semptomatik PE görülme oranı filtre grubunda hafifçe azalmıştır. Fakat filtre kullanılmayan hastalarda tekrarlayan DVT %11.6 oranında görülürken, filtre kullanılanlarda bu oran %20.8 olmuştur ($p=0.02$). Hastalarda filtre uygulansa da antikoagülan tedavi verilmelidir.⁹

Tablo 35: Filtre kullanılması önerilen hasta grupları⁹

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

Pulmoner embolizm tedavi önerileri:

- *Pulmoner embolizm olduğu objektif olarak doğrulanan hastalarda, kısa süreli deri altı DMAH, İV SH, monitörize deri altı SH, sabit doz deri altı SH veya sabit doz deri altı fondaparinux tedavilerinden biri uygulanmalıdır (Tümü çok güçlü öneri). Ülkemizde fondaparinux bu alanda endikasyon almamıştır.*
 - *Klinik PE kuşkusu yüksek olan hastalarda, tanısal testlerin sonucu beklenirken antikoagülan tedavi başlanmalıdır (Güçlü öneri).*
 - *DMAH, SH veya fondaparinux tedavisi en az 5 gün süreyle ve INR 24 saat aralyta ardy ardına 2 kez ≥ 2 olana kadar sürdürülmelidir (Güçlü öneri).*
 - *Akut PE hastalarında varfarin tedavisine DMAH, SH veya fondaparinux uygulamasıyla birlikte, ilk gün başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).*
 - *Akut PE hastalarında İV SH kullanılıyorsa ilk İV bolustan sonra (80 U/kg veya 5000 U), İV boluslar yerine (başlangıçta 18 U/Kg/s veya 1300 U/s; aPTZ uzaması plazma heparin düzeyleri 0.3-0.7 IU/mL anti-faktör Xa aktivitesi olacak şekilde takip edilerek) sürekli infüzyonla devam edilebilir (Güçlü öneri).*
 - *Akut PE hastalarında deri altı SH kullanılıyorsa, ilk dozun 17500 U veya kiloya ayarlanmış olarak 2x250 U/kg (enjeksiyondan 6 saat sonraki aPTZ uzaması plazma heparin düzeyleri 0.3-0.7 IU/mL anti-faktör Xa aktivitesi olacak şekilde) uygulanması daha düşük dozlara tercih edilir (Güçlü öneri).*
 - *Akut PE hastalarında sabit doz, monitorize edilmeyen deri altı SH kullanılıyorsa, kiloya göre hesaplanan doz uygulaması yerine ilk dozun 333 U/kg, sonraki dozların 2x250 ünite olarak uygulanması önerilir (Güçlü öneri).*
 - *Non masif PE hastalarında İV SH yerine DMAH uygulaması önerilir (Çok güçlü öneri). Masif PE'de İV SH ilk seçenek tedavi olmalıdır (Güçlü öneri). Masif PE hastalarında deri altı emilim konusunda endişe varsa veya trombolitik tedavi yapılması düşünülüyorsa deri altı DMAH, deri altı fondaparinux ve deri altı SH yerine İV SH önerilir (Zayıf öneri).*
 - *DMAH ile tedavi edilen akut PE hastalarında rutin anti-faktör Xa olan aktivite düzey ölçümü önerilmez (Çok güçlü öneri).*
 - *Akut PE ve şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalarda SH, DMAH'a tercih edilir (Zayıf öneri).*
-



Trombolitik tedavi önerileri:

- *Tüm PE hastaları hızla risk değerlendirilmesine alınmalıdır (Güçlü öneri).*
- *Hemodinamik açıdan stabil olmayan (hipotansif ≤ 90 mmHg) ve majör bir kanama riski taşımayan hastalara trombolitik tedavi yapılması önerilir (Çok güçlü öneri). Trombolitik tedavi kararı; hekimin PE şiddetini, prognozu ve kanama riskini değerlendirmesine dayanarak verilmelidir. Hastaların çoğunda trombolitik tedavi gerekli değildir (Çok güçlü öneri).*
- *Hemodinamik olarak stabil olan submasif PE olgularında trombolitik uygulaması rutin değildir. Ancak kalp biyomarkerları yüksek olanlar, sağ ventrikül içi trombüsü olanlar, ağır hipoksemisi olan, kardiyopulmoner rezervi bozuk olan ve kanama riski düşük olan seçilmiş bir gruba trombolitik tedavi uygulanabilir. Trombolitik tedavi bu hasta grubuna geciktirmeden uygulanmalıdır. Çünkü kardiyolojik risk tablosu geri dönüşsüz olabilir (Çok güçlü öneri).*
- *Trombolitik tedavi uygulanan akut PE hastasında tedavi pulmoner arter kateterinden değil bir periferik ven yoluyla verilmelidir (Çok güçlü öneri).*
- *Trombolitik tedavi uygulanan akut PE hastasında kısa süreli (2 saatlik) infüzyon uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).*

Trombolitik mekanik tedavi önerileri:

- *Pulmoner embolizm hastalarının çoğunda girişimsel kateterizasyon teknikleri önerilmez (Güçlü öneri). Trombolitik tedavi alamayan ve kanama riski bulunan veya genel durumunun kritikliği nedeniyle sistemik trombolitik tedavinin etki sağlayacağı zamanı bulunmayan hastalarda pulmoner arter kateterizasyonu ile tedavi uygulanabilir. (Zayıf öneri).*

Pulmoner embolektomi önerisi:

- *Yüksek kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi yapılmayan veya genel durumunun kritikliği nedeniyle sistemik trombolitik tedavinin etki sağlayacağı zamanı bulunmayan hastalarda uygulanabilir (Zayıf öneri).*
-

Vena kava inferior filtresi önerileri:

- *Pulmoner embolizm hastalarında vena kava filtrelerinin antikoagülanlara ek olarak rutin kullanımı önerilmez (Çok güçlü öneri).*
 - *Akut PE hastalarında kanama riski nedeniyle antikoagülan tedavi uygulanamıyorsa vena kava inferior filtresi önerilir (Güçlü öneri).*
 - *Antikoagülan yerine vena kava filtresi uygulanan hastalarda kanama riski ortadan kalktığı zaman antikoagülan uygulamasına başlanması önerilir (Güçlü öneri).*
-

Pulmoner embolizmin uzun süreli tedavisi (ikincil profilaksi) önerileri:

- *Geçici bir risk faktörüne ikincil gelişen PE'si olan hastalarda, 3 ay boyunca varfarin ile tedavi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).*
 - *Tetiklenmemiş PE hastalarında, en az 3 aylık varfarin tedavisi önerilmektedir (Çok güçlü öneri). Üç aylık antikoagülan tedaviden sonra, tüm hastalarda uzun süreli tedavinin risk-yarar oranı değerlendirilmelidir (Güçlü öneri). İlk atağını geçiren, kanama riski bulunmayan ve düzgün antikoagülan takibi yapılabilen hastalarda ve ikinci atağını geçirenlerde uzun süreli tedavi önerilir (Çok güçlü öneri).*
 - *Pulmoner embolizm ve kanser hastalarında uzun süreli antikoagülan uygulamasının ilk 3-6 ayında DMAH uygulaması önerilir (Çok güçlü öneri). Daha sonra DMAH veya varfarin ile kanser iyileşene kadar veya uzun süreli olarak antikoagülasyon yapılmalıdır (Güçlü öneri).*
 - *Uzun süreli antikoagülasyon yapılan hastalarda tedavinin risk-yarar oranı düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir (Güçlü öneri).*
 - *Varfarin dozu hedef INR 2.5 (2.0-3.0) olacak şekilde ayarlanmalıdır (Çok güçlü öneri). İlk 3 aylık uygulamayı takiben daha seyrek INR takibi yapılabilecek olan hastalarda, tedavinin kesilmesi yerine düşük yoğunluklu tedavi önerilir (INR aralığı: 1.5-1.9), (Çok güçlü öneri).*
-



Tablo 36: Pulmoner emboli tedavisinde ulusal kılavuz önerileri

Hasta özellikleri	Farmakolojik tedavi	Girişimsel tedaviler
Akut PE	<p>Parenteral antikoagulan tedavi: SC DMAH, İV SH, monitorize SC SH, sabit doz SC SH, SC fondaparinuks: Çok güçlü öneri, (Fondaparinuks ülkemizde endikasyon almamıştır)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Süresi: En az 5 gün, INR 24 saat arayla 2 kez ≥ 2 olana dek: Güçlü öneri <p>Varfarin: DMAH, SH, fondaparinuks ile birlikte: Çok güçlü öneri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Süresi: En az 3 ay: Çok güçlü öneri 	
Non masif PE	İV SH yerine DMAH: Çok güçlü öneri	
Masif PE	İV SH ilk seçenek: Çok güçlü öneri	
SC emilim şüphesi olan ve trombolitik tedavi yapılması düşünülen hastalar	SC DMAH, SC fondaparinuks ve SC SH yerine İV SH: Zayıf öneri	
Akut PE + şiddetli böbrek yetersizliği	DMAH yerine SH: Zayıf öneri	
Hemodinamik açıdan stabil olmayan, majör kanama riski bulunmayan hastalar	Trombolitik tedavi: Çok güçlü öneri	
Hemodinamik açıdan stabil, submasif PE'si bulunan, kalp biyomarkeri yüksek, ağır hipoksemisi olan, kardiyopulmoner rezervi bozuk, kanama riski düşük, seçilmiş hastalar	Trombolitik tedavi: Çok güçlü öneri	
PE		Girişimsel tedaviler çoğunlukla önerilmez: Güçlü öneri
Trombolitik tedavi yapılamayan, kanama riski olan, genel durumu kritik hastalar		Pulmoner arter kateterizasyonu ile trombolitik mekanik tedavi: Zayıf öneri Pulmoner embolektomi: Zayıf öneri
PE		Vena kava inferior filtrelerinin rutin kullanımı önerilmez: Çok güçlü öneri
• Kanama riski yüksek		Vena kava inferior filtresi: Güçlü öneri

Kılavuz genel özeti

Bu kılavuzda yer alan önerileri genel bir çerçeveye oturtmak amacıyla bu özet hazırlanmıştır. Ancak hastalarda yapılacak olan bireysel risk değerlendirilmesinin yerini tutmayacaktır. Venöz tromboemboli tanısı, profilaksi ve tedavisinde halen çözümlenmemiş pek çok konu bulunmaktadır. Özellikle çocuklar ve genç hastalarla ilgili konularda yapılan çalışmalar yetersiz düzeydedir. Uygulanan profilaksi yöntemlerinin etkinliği %100 değil, yaklaşık %70 civarındadır. Araştırmalarda kullanılan ilaç süreleri (özellikle daha önce VTE geçirmiş hasta grubunda) yan etkilerinden ve kanamadan korkulduğu için sınırlandırılmıştır. Gelecekte, bir gün ideal terapötik ajan bulunabilirse uygun doz ve süreyle kullanılabilir ve nükslerin ve mortalitenin önlenmesi için çok daha etkin şekilde kullanılabilir.

VTE'nin tetiklenmesinde en önemli olaylar; hastanın hiperkoagüabilite sendromuna eğilimi, ameliyat ile ortaya çıkan damar duvarı harabiyeti, hareket kısıtlılığına bağlı stazın getirdiği tromboz riskinin artışıdır. Edinsel hiperkoagüabilite sendromlarını bazı yöntemler ile değiştirebilsek bile, doğumsal risk faktörleri üzerinde etkili olunamamaktadır. Bu riskleri taşıyan hastaların izlemi yetersizdir. Bilinenlerin bile yapılamadığı bu durumda, bilinmeyen bir çok genetik faktörün de söz konusu olduğu düşünülmektedir. Bütün bu gerçekleri bilen kişiler olarak, bizler sadece bu kılavuzu uygulamanın bile, bu hekimlerin doğru adımlar atmasına yararlı katkı sağlayacağını umuyoruz.



Venöz tromboembolizm profilaksi ve tedavi önerileri:

Tromboprofilaksinin zamanlaması önerileri:

- *Majör cerrahi girişimlerde tromboprofilaksi amacıyla DMAH kullanılan hastalarda, tromboprofilaksiye ameliyattan önce veya sonra başlanabilir (Çok güçlü öneri).*
- *Majör cerrahi girişimlerde tromboprofilaksi amacıyla fondaparinuks kullanılan hastalarda, tromboprofilaksiye ameliyattan 6-8 saat sonra veya ertesi gün başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).*
- *Cerrahi girişimden önce yatmış olan hastalara profilaksi 12 saat önce, aynı gün gelmiş hastalarda 6-8 saat sonra başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).*
- *Üç günden uzun süreyle yatağa bağımlı olacağı tahmin edilen riskli medikal hastalarda tromboprofilaksiye hemen başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).*

Genel cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- *Küçük girişimler yapılan ve ek bir tromboembolik risk faktörü bulunmayan düşük riskli genel cerrahi hastalarında, erken ve sık mobilizasyon dışında özgül tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Çok güçlü öneri).*
 - *Selim hastalıklar nedeniyle büyük girişimler yapılan orta derecede riskli genel cerrahi hastalarında, DMAH, düşük doz SH veya fondaparinuks ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Tümü çok güçlü öneri).*
 - *Kanser nedeniyle büyük girişimler yapılan yüksek derecede riskli cerrahi hastalarında, DMAH, düşük doz SH ile günde üç kez veya fondaparinuks ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Tümü çok güçlü öneri).*
 - *Özellikle yüksek riskli, VTE için multipl risk faktörleri bulunan genel cerrahi hastalarında, farmakolojik bir yöntemle mekanik bir yöntem kombine edilmelidir (Güçlü öneri).*
 - *Yüksek kanama riski olan genel cerrahi hastalarında, mekanik tromboprofilaksi yöntemleri kullanılmalıdır (Çok güçlü öneri). Kanama riski azaldığında mekanik yöntemin yerine farmakolojik tromboprofilaksi uygulanmalı ya da ona eklenmelidir (Güçlü öneri).*
 - *Büyük genel cerrahi girişimleri uygulanan hastalarda, tromboprofilaksi hastaneden taburcu olana kadar sürdürülmelidir (Çok güçlü öneri). Majör kanser cerrahisi yapılan ya da daha önce VTE geçirmiş olan hastalar gibi yüksek riskli hastalarda tromboprofilaksi taburcu olduktan sonra 28 gün boyunca sürdürülmelidir (Güçlü öneri).*
 - *VTE riski olan ve farmakolojik tromboprofilaksi kontrendikasyonu bulunmayan hastalarda tromboprofilaksi için tek başına mekanik profilaksi önerilmemektedir (Çok güçlü öneri).*
 - *VTE profilaksisinde asetil salisilik asitin yararı yoktur ve önerilmemektedir (Çok güçlü öneri).*
-

Obezite cerrahisi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- **Obezite cerrahisi uygulanan hastanede yatan hastalarda DMAH, günde üç kez düşük doz SH, fondaparinuxs ya da bunların biriyle birlikte APK uygulanmalıdır (Tümü güçlü öneri).**
- **Obezite cerrahisi uygulanan yatan hastalarda DMAH veya düşük doz SH, obez olmayan hastalarda kullanılan dozdan daha yüksek dozda kullanılmalıdır (Zayıf öneri).**

Endokrin cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- **Risk sınıflandırmasına göre uygun profilaksi yapılması önerilir.**

Genel cerrahi tromboprofilaksisinde ulusal kılavuz önerileri

Cerrahi prosedür	Risk faktörleri	Farmakolojik profilaksi	BEÇ	APK	APK+ BEÇ	BEÇ+ FP	APK+ FP	BEÇ+APK+ FP
Benign hastalık için majör cerrahi		Çok güçlü öneri						
Majör kanser cerrahisi		Çok güçlü öneri						
Tüm cerrahi prosedürler	VTE için çoklu risk faktörleri					Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri
Tüm cerrahi prosedürler	Kanama riski yüksekse		Çok güçlü öneri	Çok güçlü öneri				
Tüm cerrahi prosedürler	Kanama riski azaldığında				Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri

APK: Aralıklı pnömotik kompresyon; BEÇ: Basıncılı elastik çorap; FP: Farmakolojik profilaksi



Laparoskopik cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- *Ek risk faktörü olmayan laparoskopik girişim uygulanan hastalarda erken mobilizasyon dışında rutin tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Çok güçlü öneri).*
- *Laparoskopik girişim uygulanan ek VTE riski bulunan hastalarda DMAH, düşük doz SH, veya mekanik yöntemlerle tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Tümü güçlü öneri).*

Laparoskopik cerrahi tromboprofilaksisinde ulusal kılavuz önerileri

Cerrahi prosedür	Risk faktörleri	Farmakolojik profilaksi	BEÇ	APK	APK+ BEÇ	BEÇ+ FP	APK+ FP	BEÇ+APK+ FP
Laparoskopik cerrahi	VTE için ek risk faktörleri	Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri	Güçlü öneri

APK: Aralıklı pnömotik kompresyon; BEÇ: Basıncılı elastik çorap; FP: Farmakolojik profilaksi

Göğüs cerrahisi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- *Majör göğüs cerrahisi uygulanan hastalarda, DMAH, düşük doz SH veya fondaparinux ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Tümü güçlü öneri).*
- *Yüksek kanama riski olan göğüs cerrahisi hastalarında mekanik tromboprofilaksi yöntemleri uygulanmalıdır (Güçlü öneri).*

Damar cerrahisi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- *Ek risk faktörü olmayan vasküler cerrahi hastalarında rutin tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Zayıf öneri).*
- *Majör vasküler cerrahi uygulanan ve ek tromboembolik risk faktörleri bulunan hastalarda, düşük doz SH, DMAH veya fondaparinux ile tromboprofilaksi önerilmektedir (Zayıf öneri).*

Koroner cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- *Koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda, DMAH, düşük doz SH veya mekanik tromboprofilaksi yöntemleri uygulanmalıdır (Güçlü öneri).*
 - *Bu olgularda profilaktik olarak DMAH kullanımı, SH kullanımına tercih edilmelidir (Zayıf öneri).*
 - *Kanama riski yüksek olan koroner arter baypas cerrahisi hastalarında mekanik tromboprofilaksi yöntemleri uygulanmalıdır (Güçlü öneri).*
-

Nöroşirurji cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- *Majör nöroşirurji hastalarına rutin olarak tromboprofilaksi yapılması önerilir. Tromboprofilaksi hastanede yatılan süre boyunca sürdürülmelidir. Yatağa bağlılığı devam eden hastalarda bu süre uzatılabilir (Çok güçlü öneri).*
 - *Önerilen tromboprofilaksi yöntemleri; APK (Çok güçlü öneri), DMAH (Çok güçlü öneri) ve SH'dir (Zayıf öneri).*
 - *Tromboz riski yüksek olan majör nöroşirurji hastalarında mekanik ve farmakolojik tromboprofilaksi birlikte uygulanabilir (Zayıf öneri).*
-

Plastik cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- *Düşük risk grubunda erken mobilizasyon ve operasyon sırasında uygun pozisyon verilmesi yeterlidir. Girişimin 1 saatten, sedasyonun 2 saatten uzun olması durumunda mekanik yöntemler önerilir (Zayıf öneri).*
 - *Orta derecede riskli hastalarda farmakolojik profilaksi yapılmalıdır, kontrendikasyon varlığında mekanik yöntemler uygulanır (Zayıf öneri).*
 - *Yüksek riskli hastalarda ise farmakolojik profilaksiye ek olarak mekanik yöntemler kullanılır. Kontrendikasyon varlığında yalnızca mekanik profilaksi yapılabilir (Zayıf öneri).*
-



Ürolojik cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- *Transüretal veya diğer düşük riskli girişim uygulanan hastalarda erken mobilizasyon dışında rutin tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Çok güçlü öneri).*
 - *Tüm majör, açık ürolojik operasyon geçiren hastalarda rutin olarak tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).*
 - *Aktif kanaması olan veya yüksek kanama riski olan ürolojik cerrahi hastalarında mekanik tromboprofilaksi uygulanmalı (Çok güçlü öneri), kanama riski azaldığında mekanik yöntemin yerine farmakolojik tromboprofilaksi uygulanmalı ya da ona eklenmelidir (Güçlü öneri).*
 - *Açık, majör ürolojik cerrahi yapılan hastalara SH (Çok güçlü öneri), DMAH (Güçlü öneri), mekanik tromboprofilaksi (Çok güçlü öneri) veya farmakolojik ve mekanik tromboprofilaksi kombinasyonları (Güçlü öneri) uygulanmalıdır.*
-

Jinekolojik cerrahi hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- *Ek risk faktörü olmayan küçük jinekolojik cerrahi hastalarında erken mobilizasyon dışında rutin tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Çok güçlü öneri).*
 - *Laparoskopik girişim uygulanan jinekolojik cerrahi hastalarında erken mobilizasyon dışında rutin tromboprofilaksi uygulamasına gerek yoktur (Çok güçlü öneri).*
 - *Laparoskopik girişim uygulanan ek VTE riski bulunan jinekolojik hastalarda DMAH, düşük doz SH, mekanik tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Güçlü öneri).*
 - *Majör jinekolojik cerrahi uygulanan tüm hastalarda rutin olarak tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri)*
 - *Majör jinekolojik cerrahi girişim yapılan hastaların profilaksisine hastaneden taburcu olana kadar devam edilmelidir (Çok güçlü öneri).*
 - *Majör kanser cerrahisi geçiren veya VTE öyküsü bulunanlar gibi yüksek riskli jinekoloji hastalarında, tromboprofilaksinin hastaneden taburcu olduktan sonra 28 güne kadar DMAH ile sürdürülmesi önerilir (Zayıf öneri).*
-

Obstetrik hastalarında VTE ve gebelik komplikasyonlarının önlenmesi için öneriler:

Venöz tromboembolizm öyküsü ya da trombofili olmayan hastada öneriler:

- *Gebelikte tromboprofilaksi seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır (Zayıf öneri).*
- *Sezaryen yapılacak tüm hastalarda tromboprofilaksi gereksiniminin saptanması için risk değerlendirmesi yapılmalıdır (Zayıf öneri).*

- *Sezaryen yapılan hastalarda rutin olarak farmakolojik profilaksi uygulaması önerilmez (Zayıf öneri).*
- *Ek risk faktörleri bulunan sezaryen hastalarında spesifik tromboprofilaksi uygulaması, erken mobilizasyona tercih edilir (Çok güçlü öneri).*
- *Gebelik ve sezaryene ek olarak en az 1 risk faktörü bulunması nedeniyle sezaryenden sonra yüksek riskli olduğu saptanan kadınlara hastanede yattığı sürece DMAH, SH veya mekanik yöntemlerle tromboprofilaksi yapılması önerilir (Zayıf öneri).*
- *Gebelik ve sezaryene ek olarak çok sayıda risk faktörü bulunması nedeniyle sezaryenden sonra çok yüksek riskli olduğu saptanan kadınlara hastanede yattığı sürece farmakolojik ve mekanik yöntemlerle tromboprofilaksi yapılması önerilir (Zayıf öneri).*
- *Sezaryenden sonra önemli risk faktörleri devam eden yüksek riskli hastalarda hastaneden taburcu olduktan sonra 4-6 hafta süreyle uzun süreli tromboprofilaksi yapılmalıdır (Zayıf öneri).*

Venöz tromboembolizm öyküsü olan hastada öneriler

- *İdiyopatik VTE öyküsü olan hastalarda, doğum öncesi ve postpartum 6 hafta süreyle DMAH ya da SH profilaksisi yapılmalıdır (Zayıf öneri).*
- *İki veya daha fazla VTE atak öyküsü olan hastalarda doğum öncesi ve postpartum DMAH ya da SH profilaksisi yapılmalıdır (Zayıf öneri).*
- *VTE ve trombofili öyküsü olan hastalar DMAH ya da SH profilaksisi almalıdır. Profilaksinin yoğunluğu trombofiliye göre ayarlanmalıdır (Zayıf öneri).*
- *Pregestasyonel antikoagülasyon altında VTE öyküsü olan hastalarda, antikoagülasyon gebelik boyunca sürdürülmelidir (Zayıf öneri).*

Venöz tromboembolizm veya gebelik komplikasyonu öyküsü olmayan ancak trombofili bulunan hastada öneriler

- *Gebelik sırasında antikoagülan ilaç kullanımını önermek için kanıtlar yetersizdir. Bazı hastalarda ek risk faktörlerinin varlığı klinisyeni farmakolojik profilaksiye yönlendirebilir (Zayıf öneri).*
- *Antitrombin eksikliği olan asemptomatik kadınlarda veya Faktör V Leiden için homozigot ya da birleşik heterozigot olanlarda gebelik boyunca DMAH ya da SH tedavisi gerekir (zayıf öneri).*



- *DMAH ile tedavi edilen hastalar için hedef antifaktör Xa düzeyi profilaksi için 0.2-0.4 IU/mL; tedavi için 0.5-1.0 IU/mL'dir (uygulamadan 3-4 saat sonra) (Zayıf öneri). Bu değerler subkutan uygulamadan 12 saat sonra profilaksi için 0.1-0.3 IU/mL, tedavi için 0.2-0.4 IU/mL olmalıdır.*
- *Basınçlı elastik çorap, kalsiyum ve D vitamini desteği faydalı olabilir (Zayıf öneri).*
- *Doğum öncesi antikoagülasyon ihtiyacı olan hastalarda genellikle bu ihtiyaç lohusalık döneminde de devam eder. Doğum öncesi dönemde varfarin kullanılan hastalarda doğumdan sonra da bu tedaviye devam edilebilir, çünkü varfarin emzirme için güvenli bir ilaçtır (Çok güçlü öneri).*

Rejyonel anestezi uygulanan hastalar için öneriler:

- *DMAH uygulaması doğumdan 12, sezaryenden 24 saat önce kesilmelidir (Çok güçlü öneri).*
- *Epidural kateter takılan hastalarda DMAH uygulamasına, kanama ve fizik muayene dikkate alınarak, kateter çıkartıldıktan 10-12 saat sonra başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).*

Mekanik kalp kapakçığı bulunan hastalarda öneriler:

- *Mekanik kalp kapakçığı bulunan gebelerde antikoagülasyon uygulama kararının kapak tipi, yeri ve VTE öyküsünün dahil olduğu ek risk faktörlerinin değerlendirilmesinden sonra hastanın katılımıyla alınması gereklidir (Güçlü öneri).*
 - *Mekanik kalp kapakçığı bulunan gebe kadınlarda gebelik boyunca ayarlanmış dozda 2x1 DMAH (Güçlü öneri), gebelik boyunca ayarlanmış dozda SH (Güçlü öneri) veya 13. haftaya kadar bu iki uygulamadan biri, ardından varfarin, doğuma yakın dönemde tekrar DMAH veya SH uygulaması (Güçlü öneri) önerilir.*
 - *Mekanik kalp kapakçığı bulunan gebe kadınlarda VTE riski çok yüksekse ve yukarıda yer alan DMAH, SH dozunun etkinlik ve güvenilirliği konularında şüphe varsa gebelik boyunca varfarin kullanılarak, doğuma yakın dönemde risk ve yararlar değerlendirildikten sonra DMAH veya SH uygulamasına geçilmelidir (Zayıf öneri).*
-

Gebelikte tromboprofilaksi ve gebelik ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi için ulusal kılavuz önerileri

Hasta özelliği	Risk düzeyi	Farma-kolojik profilaksi	Mekanik profilaksi	Uzun süreli profilaksi
VTE, gebelik komplikasyonu öyküsü ve trombofilii: Yok	Düşük risk		Doğum sırasında Zayıf öneri	
	Orta risk	Zayıf öneri	Zayıf öneri	
	Yüksek risk	Zayıf öneri	Zayıf öneri	Zayıf öneri
	Çok yüksek risk	Zayıf öneri	Zayıf öneri	Zayıf öneri
VTE öyküsü: Var Gebelik komplikasyonu öyküsü: Yok Trombofilii: Var/Yok		Zayıf öneri		Zayıf öneri
VTE, gebelik komplikasyonu öyküsü: Yok Trombofilii: Var		Zayıf öneri	Zayıf öneri	
Mekanik kalp kapakçığı: Var		Güçlü öneri		Zayıf öneri

Travma hastalarında tromboprofilaksi önerileri:

- Tüm majör travma hastalarına rutin olarak tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).
- Majör travma hastalarının tromboprofilaksisinde kontrendikasyon bulunmuyorsa DMAH uygulamasına güvenli olduğu anda başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).
- Tromboprofilakside DMAH ile birlikte mekanik yöntemler kullanılabilir (Çok güçlü öneri).
- Aktif kanama veya klinik açıdan önemli kanama riski nedeniyle DMAH kontrendikasyonu bulunan hastalara mekanik profilaksi ile mekanik tromboprofilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri). Kanama riski azaldığında mekanik profilaksiye ek olarak veya onun yerine farmakolojik tromboprofilaksi uygulamasına başlanabilir (Güçlü öneri).
- Yüksek kanama riski olan ve eksternal fiksasyon ya da alçı nedeniyle APK yapılamayan travma hastalarında tromboprofilaktik yöntem olarak vena kava inferior filtresi uygulanabilir. Bu hastalarda vena kava inferior filtresi uygulamasından kaçınmak için hasta Doppler ultrasonografi ile takip edilmeli, stabilize olunca DMAH başlanmalıdır. Bu süreçte trombüs gelişirse vena kava inferior filtresi uygulanabilir (Zayıf öneri).



- *Majör travma hastalarında trombotik profilaksi hastaneden taburcu olana kadar sürdürülmelidir (Güçlü öneri). İmmobilitesi bulunan ve hastanederehabilitasyon yapılan hastalara DMAH veya varfarin ile (hedef INR 2.5 (2-3) olacak şekilde) trombotik profilaksiye devam edilebilir (Zayıf öneri).*
- *Travma hastalarında asemptomatik DVT taraması için rutin Doppler ultrasonografi yapılması önerilmez (Çok güçlü öneri). Doppler ultrasonografi yüksek VTE riski olan hastalarda ve yetersiz trombotik profilaksi alan ya da hiç almayan hastalarda (omurilik hasarı, alt ekstremite veya kalça kırığı, majör kafa travması gibi) önerilir (Güçlü öneri).*

Majör travma hastalarının trombotik profilaksisinde ulusal kılavuz önerileri

Hasta özelliği	Farmakolojik trombotik profilaksi	Mekanik profilaksi	Vena kava inferior filtresi	Uzun süreli profilaksi
Farmakolojik trombotik profilaksi kontrendikasyonu yok	Çok güçlü öneri (DMAH)	Çok güçlü öneri		Zayıf öneri (DMAH veya varfarin)
Kanama riski var, APK uygulanamıyor		Çok güçlü öneri	Zayıf öneri	
• Kanama riski azaldığında	Güçlü öneri (mekanik trombotik profilaksi yerine ya da birlikte)			

Acut omurilik travması hastalarında trombotik profilaksi önerileri:

- *Tüm akut omurilik travması hastalarına trombotik profilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).*
- *Acut omurilik travması geçiren hastalara birincil hemostaz sağlandığı anda DMAH uygulamasına başlanmalıdır (Çok güçlü öneri). Alternatif olarak APK ile birlikte SH (Çok güçlü öneri) ya da DMAH (Güçlü öneri) uygulanabilir.*
- *Travmadan sonraki erken dönemde yüksek kanama riski nedeniyle antikoagülan kontrendikasyonu bulunan hastalara mekanik trombotik profilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri). Yüksek kanama riski azaldığında mekanik profilaksiye ek olarak veya onun yerine farmakolojik trombotik profilaksi uygulamasına başlanabilir (Güçlü öneri).*
- *Kısmi omurilik hasarı ve eşlik eden spinal hematoma varlığında travmadan sonra en az birkaç gün süreyle farmakolojik trombotik profilaksi yerine mekanik trombotik profilaksi önerilir (Güçlü öneri).*
- *Travma hastalarında trombotik profilaktik yöntem olarak tek başına SH uygulanması önerilmez (Çok güçlü öneri).*

- **Yüksek kanama riski olan ve eksternal fiksasyon ya da alçı nedeniyle APK yapılamayan akut omurilik travmalı hastalarda trombotik profilaktik yöntem olarak vena kava inferior filtresi uygulanabilir. Bu hastalarda vena kava inferior filtresi uygulamasından kaçınmak için hasta Doppler ultrasonografi ile takip edilmelidir, stabilize olunca DMAH başlanmalıdır. Bu süreçte trombüs gelişirse vena kava inferior filtresi uygulanabilir (Zayıf öneri).**
- **Akut omurilik travması geçiren hastalara rehabilitasyon sırasında farmakolojik trombotik profilaksi yapılmalıdır (Güçlü öneri).**

Omurilik travması hastalarının trombotik profilaksisinde ulusal kılavuz önerileri					
Hasta özelliği	DMAH	SH + APK	DMAH + APK	Mekanik trombotik profilaksi	Vena kava inferior filtresi
Farmakolojik trombotik profilaksi kontrendikasyonu yok	Çok güçlü öneri	Çok güçlü öneri	Güçlü öneri		
Spinal hematom				Güçlü öneri	
Kanama riski var				Çok güçlü öneri	
• Kanama riski azaldığında	Çok güçlü öneri (mekanik trombotik profilaksi)	Güçlü öneri	Güçlü öneri		
Kanama riski var, APK uygulanamıyor					Zayıf öneri

Yanık hastalarında trombotik profilaksi önerileri:

- **İleri yaş, morbid obezite, yaygın veya alt ekstremitelerde yanıklar, eşzamanlı alt ekstremitelerde travması, femoral venöz kateter kullanımı, uzun süreli hareket kısıtlılığı gibi ek risk faktör(ler)i bulunan hastalara rutin trombotik profilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).**
- **Kontrendikasyon olmayan hastalara güvenli olur olmaz başlanarak DMAH veya SH ile trombotik profilaksi yapılmalıdır (Güçlü öneri).**
- **Kanama riski yüksek olan hastalara, kanama riski azalana kadar mekanik trombotik profilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).**



Ortopedi hastalarında trombotik profilaksi önerileri:**Elektif total kalça protezi yapılan hastalarda trombotik profilaksi önerileri:**

- *Elektif total kalça protezi yapılan hastalarda, DMAH, fondaparinux veya dozu ayarlanmış (INR 2-3; 2.5) varfarin gibi antikoagülan seçeneklerden biri rutin olarak kullanılmalıdır (Tümü çok güçlü öneri).*
- *Elektif TKP hastalarında trombotik profilaksi için yalnız başına ASA, dekstran veya düşük doz heparin ve tek başına mekanik profilaksi kullanılmamalıdır (Tümü çok güçlü öneri).*
- *Kanama riski olan elektif TKP hastalarında, mekanik trombotik profilaksi yöntemleri kullanılmalıdır (Çok güçlü öneri).*
- *Kanama riski azaldığında mekanik yöntemin yerine farmakolojik trombotik profilaksi uygulanmalı ya da ona eklenmelidir (Güçlü öneri).*

Elektif total diz protezi yapılan hastalarda trombotik profilaksi önerileri:

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

Diz artroskopisi yapılan hastalarda trombotik profilaksi önerileri:

- *Ek tromboembolik risk faktörü bulunmayan, diagnostik artroskopi yapılan hastalarda, erken mobilizasyon dışında rutin olarak trombotik profilaksi uygulanmamalıdır (Zayıf öneri).*
- *Artroskopik diz cerrahisi yapılan hastalarda, başka DVT risk faktörlerinin de varlığı söz konusu olduğunda veya komplikasyonlu bir girişimi takiben DMAH ile trombotik profilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).*

Diz distalinde izole yaralanmaları olan hastalarda trombotik profilaksi önerileri:

- *Diz distalinde izole yaralanmaları olan hastalarda rutin trombotik profilaksi uygulanmamalıdır (Güçlü öneri).*
-

Kalça kırığı cerrahisi yapılan hastalarda tromboprofilaksi önerileri:

- *Kalça kırığı cerrahisi yapılan hastalarda, fondaparinux, DMAH, dozu ayarlanmış varfarin veya düşük doz SH ile tromboprofilaksi yapılmalıdır (Tümü çok güçlü öneri).*
- *Kalça kırığı cerrahisi yapılan hastalarda sadece ASA kullanılmamalıdır (Çok güçlü öneri).*
- *Farmakolojik profilaksi kontrendike ise mekanik profilaksi kullanılmalıdır (Çok güçlü öneri), kontrendikasyon ortadan kalktığıında farmakolojik tromboprofilaksiye geçilmeli ya da eklenmelidir (Güçlü öneri).*
- *Ameliyat gecikecekse, yatan hastada SH ya da DMAH ile farmakolojik profilaksi yapılmalıdır. (Güçlü öneri)*

Elektif omurilik cerrahisi yapılan hastalarda tromboprofilaksi önerileri:

- *Ek risk faktörü bulunmayan elektif omurilik cerrahisi hastalarında rutin tromboprofilaksi yapılması önerilmez (Zayıf öneri).*
- *Ek risk faktörü bulunan elektif spinal cerrahi hastalarında DMAH, SH veya perioperatif APK ile tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri). Alternatif olarak BEÇ uygulanabilir (Zayıf öneri).*
- *Çok sayıda ek risk faktörü bulunan elektif spinal cerrahi hastalarında DMAH ve SH ile gerçekleştirilen farmakolojik tromboprofilaksiye ek olarak mekanik tromboprofilaksi uygulanmalıdır (Zayıf öneri).*

Tromboprofilaksi süresiyle ilgili öneriler:

- *Total kalça protezi, total diz protezi ya da kalça kırığı cerrahisi yapılan hastalarda tromboprofilaksi en az 10 gün süreyle yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).*
- *Total kalça protezi ve kalça kırığı cerrahisi yapılan hastalarda, tromboprofilaksi cerrahi sonrası 35 güne kadar uzatılmalıdır (Çok güçlü öneri).*
- *Total diz protezi uygulanan hastalarda diğer VTE risk faktörleri dikkate alınarak tromboprofilaksinin cerrahi sonrası 35 güne kadar uzatılması düşünülmelidir (Zayıf öneri).*
- *Majör ortopedik cerrahi geçiren ve asemptomatik olan hastalarda taburcu edilirken rutin dubleks US taraması yapılması önerilmez (Çok güçlü öneri).*



Ortopedi ve travmatoloji hastalarının trombotik profilaksisinde ulusal kılavuz önerileri

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

Medikal hastalarda trombotik profilaksi önerileri:

- **Konjestif kalp yetersizliği, ağır bir solunum hastalığı, aktif kanser, akut iskemik inme, akut enfeksiyon hastalığı veya inflamatuvar bir hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan, yatağa bağımlı olan veya hastanede yatmakta olup VTE öyküsü bulunan, VTE gelişimi için bir veya daha fazla ek risk faktörü bulunan hastalarda ,DMAH (enoksaparin 40 mg 1x1 veya dalteparin 5000 IU 1x1), düşük doz SH (5000 IU 3x1) ya da fondaparinux ile trombotik profilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).**
 - **Venöz tromboembolizm için risk faktörleri bulunan hastalarda farmakolojik trombotik profilaksi kontrendike ise, mekanik trombotik profilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri). Kanama riski geçince farmakolojik profilaksiye başlanmalıdır.**
 - **Akut medikal hastalık nedeniyle yatağa bağımlı olan kanser hastalarında, diğer yüksek riskli medikal hastalar gibi rutin trombotik profilaksi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).**
 - **Yoğun bakım ünitesine alınan her hastada VTE risk değerlendirmesi yapılmalı, VTE riski orta-yüksek olanlarda DMAH ya da düşük doz SH ile trombotik profilaksi yapılmalıdır (Çok güçlü öneri).**
 - **İskemik inmeli hastalarda DMAH, düşük doz SH (Çok güçlü öneri), erken mobilizasyon ve BEÇ uygulanmalıdır (Zayıf öneri).**
 - **Hemorajik inmeli veya kanama riski bulunan iskemik inmeli hastalarda BEÇ ile birlikte APK uygulanmalıdır (Zayıf öneri).**
 - **Sekiz saatten uzun süreyle uçak yolculuğu yapan kişilere rahat, bol giysiler giymeleri, bol sıvı tüketmeleri ve bacak kaslarını sıklıkla çalıştırmaları önerilmelidir (Güçlü öneri).**
 - **Ek risk faktörleri bulunan ve uzun yolculuklar yapan kişilerin bu önlemlere ek olarak, ayak bileğinde 15-30 mmHg basınç sağlayan diz altı BEÇ giymeleri (Zayıf öneri) veya uçak kalkmadan önce bir kez profilaktik dozda DMAH almaları önerilmelidir (Zayıf öneri). Bu yolcuların VTE profilaksisi amacıyla ASA almaları önerilmez (Çok güçlü öneri).**
-



Medikal hastaların trombotik profilaksisinde ulusal kılavuz önerileri

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

Derin ven trombozu tedavisi önerileri:

Akut DVT tedavisinde genel öneriler:

- **DVT olduğu objektif olarak doğrulanan hastalarda, kısa süreli (5-7 gün) deri altı DMAH, İV SH, laboratuvar izlemi ile birlikte deri altı SH, sabit doz deri altı SH veya sabit dozda deri altı fondaparinux tedavisi uygulanmalıdır (Tümü çok güçlü öneri). Fondaparinuxun ülkemizde akut derin ven trombozu tedavisinde ruhsatı bulunmamaktadır.**
- **Klinik olarak DVT olasılığı yüksek olan hastalarda, tanısal testlerin sonucu beklenirken antikoagülan tedavi başlanmalıdır (Güçlü öneri).**
- **Akut DVT'li hastalarda, DMAH, SH veya fondaparinux ile birlikte varfarin tedavinin ilk günü başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).**
- **Akut DVT'li hastalarda, DMAH, SH veya fondaparinux tedavisine en az 5 gün ve INR 24 saat arayla ardı ardına 2 kez ≥ 2 olana kadar devam edilmelidir (Güçlü öneri).**
- **Varfarin tedavisi INR 24 saat arayla ardı ardına 2 kez 2 olduğunda parenteral antikoagülan kesilip, varfarine en az 3 ay devam edilmelidir (Çok güçlü öneri).**

Standart heparin kullanım önerileri:

- Akut DVT hastalarında İV SH kullanılacaksa başlangıç bolus dozundan (80 U/Kg veya 5000 U) sonra devamlı infüzyon (18 U/Kg/s veya 1300 U/s) uygulanmalıdır; doz ayarlaması aPTZ uzaması anti-FXa değeri 0.3-0.7 IU/mL arasında olacak şekilde yapılmalıdır (Güçlü öneri).
- Akut DVT hastalarında monitorizasyonla deri altı SH kullanılacaksa başlangıç dozundan (17500 U veya 2x250 U/Kg) sonra idame doz ayarlaması enjeksiyondan 6 saat sonra yapılan ölçümde aPTZ uzaması anti-faktör Xa değeri 0.3-0.7 IU/mL arasında olacak şekilde yapılmalıdır (Güçlü öneri).
- Akut DVT hastalarında monitorizasyonsuz, sabit doz deri altı SH kullanılacaksa 333 U/Kg başlangıç dozundan sonra 2x250 U/Kg doz uygulanmalıdır (Güçlü öneri).

Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanım önerileri:

- Akut DVT hastalarında, İV SH yerine, DMAH tercih edilmelidir, DMAH mümkünse ayaktan tedavi olarak (Güçlü öneri), zorunluysa yatarak tedavi olarak (Çok güçlü öneri) uygulanmalıdır.
- DMAH ile tedavi edilen akut DVT hastalarında, rutin takip için anti-faktör Xa düzeyi ölçümü gerekmez (Çok güçlü öneri).
- Akut DVT ve ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda DMAH yerine SH önerilir (Zayıf öneri).

Akut DVT'de kateterle uygulanan tromboliz ve perkütan mekanik venöz trombektomi öneriler:

- Geniş ve yaygın akut proksimal DVT'si olan ve kanama riski düşük bulunan seçilmiş hastalarda (iliofemoral DVT, 14 günden kısa zamandır bulunan semptomlar, iyi fonksiyonel durum, en az 1 yıllık yaşam beklentisi) kateterle tromboliz uygulanması önerilir (Zayıf öneri). Uygun koşullarda farmakomekanik tromboliz yapılması önerilir (Zayıf öneri).
- Kateterle tromboliz yapıldıktan sonra altta yatan venöz lezyonların balon anjiyoplasti ve stentlerle düzeltilmesi önerilir (Zayıf öneri).
- Kateterle tromboliz yapılan hastalara antikoagülan tedavi tromboliz yapılmayanlarla aynı şekilde uygulanmalıdır (Güçlü öneri).
- Akut DVT hastalarında tek başına perkütan mekanik trombektomi önerilmez (Zayıf öneri).



Sistemik tromboliz önerileri:

- *Geniş ve yaygın proksimal DVT'si olan ve kanama riski düşük bulunan seçilmiş hastalarda (14 günden kısa zamandır bulunan semptomlar, iyi fonksiyonel durum, en az 1 yıllık yaşam beklentisi) kateterle tromboliz uygulanamıyorsa sistemik tromboliz yapılabilir (Zayıf öneri).*
-

Operatif venöz trombektomi önerileri:

- *Akut iliofemoral DVT'si olan seçilmiş hastalarda (7 günden kısa süredir bulunan semptomlar, iyi fonksiyonel durum, en az 1 yıllık yaşam beklentisi) operatif venöz trombektomi önerilir (Zayıf öneri). Hastaların kanama riski yüksek değilse operatif venöz trombektomi yerine kateterle tromboliz yapılması tercih edilir (Zayıf öneri).*
 - *Operatif venöz trombektomi yapılan hastalarda antikoagülan tedavi, trombektomi yapılmayanlarla aynı şekilde uygulanmalıdır (Güçlü öneri).*
-

Vena kava inferior filtresi önerileri:

- *Derin ven trombozu hastalarında antikoagülan tedaviye ek olarak rutin vena kava filtresi uygulanması önerilmez (Çok güçlü öneri).*
 - *Antikoagülan tedavinin kontrendike olduğu, kanama riski yüksek DVT olgularında vena kava filtresi önerilir. Antikoagülan tedavi yapılmadığından vena cava filtresi takılan akut DVT hastalarına kanama riski azalır azalmaz antikoagülan tedavi uygulanmalıdır (Güçlü öneri).*
-

Hareket ve mekanik tromboprolaksi önerileri:

- *Derin ven trombozu olan hastalar antikoagülan tedavinin yanı sıra erken mobilize edilmelidir. En az 2 yıl, PTS semptomları varsa daha uzun süreyle basınçlı (30-40 mmHg) çoraplarla kompresyon tedavisi yapılması önerilir.*
 - *Kompresyon tedavisine mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.*
-

Uzun süreli tedavi önerileri:

- *Geçici bir risk faktörüne ikincil gelişen DVT'si olan hastalarda, 3 ay boyunca varfarin ile tedavi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).*
- *Tetiklenmemiş DVT hastalarında, en az 3 aylık varfarin tedavisi önerilmektedir. (Çok güçlü öneri). Üç aylık antikoagülan tedaviden sonra, tüm hastalarda uzun süreli tedavinin risk-yarar oranı değerlendirilmelidir (Güçlü öneri). İlk atağını geçiren, kanama riski bulunmayan ve düzgün antikoagülan takibi yapılabilen hastalarda ve ikinci atağını geçirenlerde uzun süreli tedavi önerilir (Çok güçlü öneri). Tetiklenmemiş ilk distal DVT hastalarında, 3 aylık antikoagülan tedavi*

yeterlidir (Zayıf öneri). Geçici risk faktörü olan distal DVT olan hastalarda 6-12 ay tedavi önerilir (Zayıf öneri).

- *Derin ven trombozu ve kanser hastalarında uzun süreli antikoagülan uygulamasının ilk 3-6 ayında DMAH uygulaması önerilir (Çok güçlü öneri). Daha sonra DMAH veya varfarin ile kanser iyileşene kadar veya uzun süreli olarak antikoagülasyon yapılmalıdır (Güçlü öneri).*
- *Uzun süreli antikoagülasyon yapılan hastalarda tedavinin risk-yarar oranı düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir (Güçlü öneri).*
- *Varfarinin dozu hedef INR 2.5 (2.0-3.0) olacak şekilde ayarlanmalıdır (Çok güçlü öneri). İlk 3 aylık uygulamayı takiben daha seyrek INR takibi yapılabilecek olan hastalarda, tedavinin kesilmesi yerine düşük yoğunluklu tedavi önerilir (INR aralığı: 1.5-1.9), (Çok güçlü öneri).*

Derin ven trombozu tedavisinde ulusal kılavuz önerileri

Hasta özellikleri	Farmakolojik tedavi	Girişimsel tedaviler
Akut DVT	<p>Parenteral antikoagülan tedavi: SC DMAH, IV SH, monitorize SC SH, sabit doz SC SH, SC fondaparinux: Çok güçlü öneri, (Fondaparinux ülkemizde endikasyon almamıştır)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Süresi: En az 5 gün, INR 24 saat arayla 2 kez \geq 2 olana dek: Güçlü öneri <p>Varfarin: DMAH, SH, fondaparinux ile birlikte: Çok güçlü öneri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Süresi: En az 3 ay: Çok güçlü öneri; Geçici risk faktörü olan distal DVT hastalarında 6-12 ay: Zayıf öneri 	
Yaygın akut proksimal DVT'si bulunan kanama riski düşük olan seçilmiş hastalar	Sistemik tromboliz: Zayıf öneri	Kateterle tromboliz ve perkütan mekanik venöz trombektomi: Zayıf öneri
Akut iliofemoral DVT'si olan seçilmiş hastalar		Operatif venöz trombektomi: Zayıf öneri
Akut DVT		Rutin vena kava inferior filtresi önerilmez: Çok güçlü öneri
Kanama riski yüksek		Vena kava inferior filtresi: Zayıf öneri
• Kanama riski azaldığında	Parenteral antikoagülan tedavi: Güçlü öneri	
DVT + Kanser	3-6 ay süreyle DMAH: Çok güçlü öneri DMAH veya varfarin ile kanser iyileşene kadar veya uzun süreli tedavi: Güçlü öneri	



Pulmoner embolizm tedavi önerileri:

Akut PE tedavisi önerileri:

- *Pulmoner embolizm olduğu objektif olarak doğrulanan hastalarda, kısa süreli deri altı DMAH, İV SH, monitörize deri altı SH, sabit doz deri altı SH veya sabit doz deri altı fondaparinux tedavilerinden biri uygulanmalıdır (Tümü çok güçlü öneri). Ülkemizde fondaparinux bu alanda endikasyon almamıştır.*
 - *Klinik PE kuşkusu yüksek olan hastalarda, tanısal testlerin sonucu beklenirken antikoagülan tedavi başlanmalıdır (Güçlü öneri).*
 - *DMAH, SH veya fondaparinux tedavisi en az 5 gün süreyle ve INR 24 saat arayla ardı ardına 2 kez ≥ 2 olana kadar sürdürülmelidir (Güçlü öneri).*
 - *Akut PE hastalarında varfarin tedavisine DMAH, SH veya fondaparinux uygulamasıyla birlikte, ilk gün başlanmalıdır (Çok güçlü öneri).*
 - *Akut PE hastalarında İV SH kullanılıyorsa ilk İV bolustan sonra (80 U/kg veya 5000 U), İV boluslar yerine (başlangıçta 18 U/Kg/s veya 1300 U/s; aPTZ uzaması plazma heparin düzeyleri 0.3-0.7 IU/mL anti-faktör Xa aktivitesi olacak şekilde takip edilerek) sürekli infüzyonla devam edilebilir (Güçlü öneri).*
 - *Akut PE hastalarında deri altı SH kullanılıyorsa, ilk dozun 17500 U veya kiloya ayarlanmış olarak 2x250 U/kg (enjeksiyondan 6 saat sonraki aPTZ uzaması plazma heparin düzeyleri 0.3-0.7 IU/mL anti-faktör Xa aktivitesi olacak şekilde) uygulanması daha düşük dozlara tercih edilir (Güçlü öneri).*
 - *Akut PE hastalarında sabit doz, monitorize edilmeyen deri altı SH kullanılıyorsa, kiloya göre hesaplanan doz uygulaması yerine ilk dozun 333 U/kg, sonraki dozların 2x250 ünite olarak uygulanması önerilir (Güçlü öneri).*
 - *Non masif PE hastalarında İV SH yerine DMAH uygulaması önerilir (Çok güçlü öneri). Masif PE'de İV SH ilk seçenek tedavi olmalıdır (Güçlü öneri). Masif PE hastalarında deri altı emilim konusunda endişe varsa veya trombolitik tedavi yapılması düşünülüyorsa deri altı DMAH, deri altı fondaparinux ve deri altı SH yerine İV SH önerilir (Zayıf öneri).*
 - *DMAH ile tedavi edilen akut PE hastalarında rutin anti-faktör Xa olan aktivite düzey ölçümü önerilmez (Çok güçlü öneri).*
 - *Akut PE ve şiddetli böbrek yetersizliği olan hastalarda SH, DMAH'a tercih edilir (Zayıf öneri).*
-

Trombolitik tedavi önerileri:

- Tüm PE hastaları hızla risk değerlendirilmesine alınmalıdır (Güçlü öneri).
- Hemodinamik açıdan stabil olmayan (hipotansif ≤ 90 mmHg) ve majör bir kanama riski taşımayan hastalara trombolitik tedavi yapılması önerilir (Çok güçlü öneri). Trombolitik tedavi kararı; hekimin PE şiddetini, prognozu ve kanama riskini değerlendirmesine dayanarak verilmelidir. Hastaların çoğunda trombolitik tedavi gerekli değildir (Çok güçlü öneri).
- Hemodinamik olarak stabil olan submasif PE olgularında trombolitik uygulaması rutin değildir. Ancak kalp biyomarkerları yüksek olanlar, sağ ventrikül içi trombüsü olanlar, ağır hipoksemisi olan, kardiyopulmoner rezervi bozuk olan ve kanama riski düşük olan seçilmiş bir gruba trombolitik tedavi uygulanabilir. Trombolitik tedavi bu hasta grubuna geciktirmeden uygulanmalıdır. Çünkü kardiyolojik risk tablosu geri dönüşsüz olabilir (Çok güçlü öneri).
- Trombolitik tedavi uygulanan akut PE hastasında tedavi pulmoner arter kateterinden değil bir periferik ven yoluyla verilmelidir (Çok güçlü öneri).
- Trombolitik tedavi uygulanan akut PE hastasında kısa süreli (2 saatlik) infüzyon uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).

Trombolitik mekanik tedavi önerileri:

- Pulmoner embolizm hastalarının çoğunda girişimsel kateterizasyon teknikleri önerilmez (Güçlü öneri). Trombolitik tedavi alamayan ve kanama riski bulunan veya genel durumunun kritikliği nedeniyle sistemik trombolitik tedavinin etki sağlayacağı zamanı bulunmayan hastalarda pulmoner arter kateterizasyonu ile tedavi uygulanabilir. (Zayıf öneri).

Pulmoner embolektomi önerisi:

- Yüksek kanama riski nedeniyle trombolitik tedavi yapılamayan veya genel durumunun kritikliği nedeniyle sistemik trombolitik tedavinin etki sağlayacağı zamanı bulunmayan hastalarda uygulanabilir (Zayıf öneri).



Vena kava inferior filtresi önerileri:

- *Pulmoner embolizm hastalarında vena kava filtrelerinin antikoagülanlara ek olarak rutin kullanımı önerilmez (Çok güçlü öneri).*
 - *Akut PE hastalarında kanama riski nedeniyle antikoagülan tedavi uygulanamıyorsa vena kava inferior filtresi önerilir (Güçlü öneri).*
 - *Antikoagülan yerine vena kava filtresi uygulanan hastalarda kanama riski ortadan kalktığı zaman antikoagülan uygulamasına başlanması önerilir (Güçlü öneri).*
-

Pulmoner embolizmin uzun süreli tedavisi (ikincil profilaksi) önerileri:

- *Geçici bir risk faktörüne ikincil gelişen PE'si olan hastalarda, 3 ay boyunca varfarin ile tedavi uygulanmalıdır (Çok güçlü öneri).*
 - *Tetiklenmemiş PE hastalarında, en az 3 aylık varfarin tedavisi önerilmektedir (Çok güçlü öneri). Üç aylık antikoagülan tedaviden sonra, tüm hastalarda uzun süreli tedavinin risk-yarar oranı değerlendirilmelidir (Güçlü öneri). İlk atağını geçiren, kanama riski bulunmayan ve düzgün antikoagülan takibi yapılabilen hastalarda ve ikinci atağını geçirenlerde uzun süreli tedavi önerilir (Çok güçlü öneri).*
 - *Pulmoner embolizm ve kanser hastalarında uzun süreli antikoagülan uygulamasının ilk 3-6 ayında DMAH uygulaması önerilir (Çok güçlü öneri). Daha sonra DMAH veya varfarin ile kanser iyileşene kadar veya uzun süreli olarak antikoagülasyon yapılmalıdır (Güçlü öneri).*
 - *Uzun süreli antikoagülasyon yapılan hastalarda tedavinin risk-yarar oranı düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir (Güçlü öneri).*
 - *Varfarin dozu hedef INR 2.5 (2.0-3.0) olacak şekilde ayarlanmalıdır (Çok güçlü öneri). İlk 3 aylık uygulamayı takiben daha seyrek INR takibi yapılabilecek olan hastalarda, tedavinin kesilmesi yerine düşük yoğunluklu tedavi önerilir (INR aralığı: 1.5-1.9), (Çok güçlü öneri).*
-

Pulmoner emboli tedavisinde ulusal kılavuz önerileri

Hasta özellikleri	Farmakolojik tedavi	Girişimsel tedaviler
Akut PE	<p>Parenteral antikoagülan tedavi: SC DMAH, İV SH, monitorize SC SH, sabit doz SC SH, SC fondaparinuxs: Çok güçlü öneri, (Fondaparinuxs ülkemizde endikasyon almamıştır)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Süresi: En az 5 gün, INR 24 saat arayla 2 kez ≥ 2 olana dek: Güçlü öneri <p>Varfarin: DMAH, SH, fondaparinuxs ile birlikte: Çok güçlü öneri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Süresi: En az 3 ay: Çok güçlü öneri 	
Non masif PE	İV SH yerine DMAH: Çok güçlü öneri	
Masif PE	İV SH ilk seçenek: Çok güçlü öneri	
SC emilim şüphesi olan ve trombolitik tedavi yapılması düşünülen hastalar	SC DMAH, SC fondaparinuxs ve SC SH yerine İV SH: Zayıf öneri	
Akut PE + şiddetli böbrek yetersizliği	DMAH yerine SH: Zayıf öneri	
Hemodinamik açıdan stabil olmayan, majör kanama riski bulunmayan hastalar	Trombolitik tedavi: Çok güçlü öneri	
Hemodinamik açıdan stabil, submasif PE'si bulunan, kalp biyomarkeri yüksek, ağır hipoksemisi olan, kardiyopulmoner rezervi bozuk, kanama riski düşük, seçilmiş hastalar	Trombolitik tedavi: Çok güçlü öneri	
PE		Girişimsel tedaviler çoğunlukla önerilmez: Güçlü öneri
Trombolitik tedavi yapılamayan, kanama riski olan, genel durumu kritik hastalar		Pulmoner arter kateterizasyonu ile trombolitik mekanik tedavi: Zayıf öneri Pulmoner embolektomi: Zayıf öneri
PE		Vena kava inferior filtrelerinin rutin kullanımı önerilmez: Çok güçlü öneri
• Kanama riski yüksek		Vena kava inferior filtresi: Güçlü öneri



“Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu-2010” hazırlığında yararlanılan kılavuzlar

Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke (AHA/ASA guideline). *Stroke* 2007;38:1655-1711.

Albers GW, Amarencu P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:630S-669S.

American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Guideline on the Prevention of Symptomatic Pulmonary Embolism in Patients Undergoing Total Hip or Knee Arthroplasty. 2007.

Bates SM, Greer IA, Papingier I, Sofaer S, Hirsch J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S-886S.

Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(5):457:e1-21.

Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2008;133:381S-453S.

Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454-545.

Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *JCO* 2007; 25; 5490-5505.

Mandala M, Falanga A, Roila F. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):274-276.

National Clinical Guideline Centre - Acute and Chronic Conditions (formerly the National Collaborating Centre for Acute Care). Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. London, 2009.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Venous Thromboembolic Disease. V.1.2010

Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Breddin HK, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006, 25(2):101-161.

The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.

The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;29:2276-2315.

Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu - 2008. Öncü Basımevi. 2008, Ankara.

Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu. <http://www.toraks.org.tr/news.php?id=1288>, 2009.

Venturi ML, Davidson SP, Caprini JA. Prevention of venous thromboembolism in the plastic surgery patient: Current guidelines and recommendations. *Aest Surg J* 2009;29(5):421-431.

Kaynaklar

1. Segal JB, Eng J, Janckes MW, Tamariz LJ, Bolger DT, Krishnan JA, et al. Diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Agency for Healthcare Research and Quality Publication No. 03-E016,2003:1-169.
2. Ho WK, Hankey GJ, Lee CH, Eikelboom JW. Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. MJA 2005;182:476-481.
3. Devocioğlu Ö, DüNDAR S, Demir M, Karadoğan İ (Eds). Tromboz El Kitabı. Türk Hematoloji Derneği Yayınları 2004, Ankara.
4. Gerotziafas GT, Samama MM. Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients. Curr Opin Pulm Med. 2004;10:356-365.
5. Cooper WJ, Groce III J. Advances in the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Consult Pharm 2001;16(suppl D):7-17.
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) prevention of venous thromboembolism. Chest 2008;133:381S-453S.
7. Cohen AT, Tapson DF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008;371:387-394.
8. Türk Toraks Derneği Pulmoner Tromboembolizm Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu. <http://www.toraks.org.tr/news.php?id=1288>, 2009.
9. Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Tedavi Kılavuzu - 2008. Öncü Basımevi. 2008, Ankara.
10. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2008;29:2276-2315.
11. Ongen G, Yılmaz A, Cirak AK, Ersoy CY, Erden F, Altıntaş F, et al. Venous thromboembolism risk and thromboprophylaxis among hospitalized patients: data from the Turkish arm of the ENDORSE study. Clin Appl Thromb/Hemost (basımda).
12. Kurtoğlu M. An observational study for VTE risk assessment among hospitalized patients in general surgery clinics across Turkey (basımda).
13. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol 2007;197(5):457:e1-e21.
14. Demir M, Kurtoglu M. Yeni antikoagülanlar. Fleboloji Dergisi 2009;11(3);73-76.
15. Demir M. Derin Ven Trombozunun İdeal Tedavisi Nasıl Olmalıdır? Ed: Bozkurt K, Yıldırım M. Kronik venöz yetersizlik. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 2007 ss. 71-80. ISBN: 978-975-420-557-2.



16. Modern İlaç Rehberi, 2010. Medical Tribune Yayıncılık. Ankara.
17. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005;94:750-759.
18. Kurtuluş M, Öztürk A. Venöz tromboembolizmin profilaksisi. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2008;1(1):29-38.
19. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;26:338S-400S.
20. Caprini JA. Venous thromboembolism risk factor assessment. www.med.umich.edu/clinical/images/VTERiskAssessment.pdf, 1.5.2007.
21. İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı. DVT Profilaksisi Risk Değerlendirme Formu, 2009.
22. Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3006-3012.
23. Squizzato A, Romualdi E, Piantanida E, Gerdes VE, Büller HR, Tenda M, et al. Subclinical hypothyroidism and deep venous thrombosis. A pilot cross-sectional study. *Thromb Haemost.* 2007;97(5):803-806.
24. Venturi ML, Davidson SP, Caprini JA. Prevention of venous thromboembolism in the plastic surgery patient: Current guidelines and recommendations. *Aest Surg J* 2009;29(5):421-431.
25. 22nd Annual Meeting of the American Venous Forum (AVF), 2010, Amelia Island, FL, ABD.
26. Taniguchi S, Fukuad I, Daitoku K, Minakawa M, Odagiri S, Suzuki Y, et al. Prevalence of venous thromboembolism in neurosurgical patients. *Heart Vessels* 2009;24:425-428.
27. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, Breddin HK, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006, 25(2):101-161.
28. Salman MC, Durukan B, Deren Ö, Durukan T. Jinekolojide tromboz profilaksisi. *Türk Jinekoloj Obstet Der*2005;2(5):31-36.
29. Greer IA. Venous thromboembolism and anticoagulant therapy in pregnancy. *Gen Med.* 2005;2[Suppl A]:10-17.
30. Narin C, Reyhanoğlu H, Tülek B, Onoglu R, Ege E, Sarıgül A, et al. Comparison of different dose regimens of enoxaparin in deep vein thrombosis therapy in pregnancy. *Adv Ther* 2008;25(6):585-594.
31. Bates SM, Greer IA, Papinge I, Sofaer S, Hirsch J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S-886S.
32. Montavon C, Hoesli I, Holzgreve W, Tsakiris DA. Thrombophilia and anticoagulation in pregnancy: indications, risks and management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21(10):685-696.

33. İsbir S. Venöz Tromboemboli Prolifaksisi: Güncel Kılavuz Bilgileri. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi 2007;56:57-70.
34. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2009;7(1):58-64.
35. Ni Ainle F, Wong A, Appleby N, Byrne B, Regan C, Hassan T, et al. Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19(7):689-692.
36. Brenner B, Hoffman R, Carp H, Dulitsky M, Younis J, the LIVE-ENOX investigators. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study. *J Thromb Hemost* 2005;3:227-229.
37. Qublan H, Amarin Z, Dabbas M, Farraj AE, Beni-Merei Z, Al-Akashet H, et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: A prospective randomized placebo-controlled trial. *Human Fertility* 2008;11(4):246-253.
38. Geerts WH, Code KI, Joy RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-1606.
39. Knudson MM, Collins JA, Goodman SB, McCrory DW. Thromboembolism following multiple trauma. *J Trauma* 1992;32:2-11.
40. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, Oder D, Murray JA, Shekelle P. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report; part I. Analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters. *J Trauma* 2000; 49:132-139.
41. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, Hamilton PA. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701-707.
42. Cothren CC, Smith WR, Moore EE, Morgan SJ. Utility of once-daily dose of low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in multisystem trauma patients. *World J Surg* 2007; 31:98-104.
43. Serin K, Yanar H, Özdenkaya Y, Tuğrul S, Kurtoğlu M. Venous thromboembolism prophylaxis methods in trauma and emergency surgery intensive care unit patients: low molecular weight heparin versus elastic stockings + intermittent pneumatic compression. *Ulus Travma Derg* 2010; 16(2): 130-134.
44. Altıntaş F, Gürbüz H, Erdemli B, Atilla B, Ustaoglu RG, Oziç U ve ark. Majör ortopedik cerrahilerde venöz tromboemboli profilaksisi: Çok merkezli, prospektif, gözlem çalışması. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;42(5):322-327.
45. American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Guideline on the Prevention of Symptomatic Pulmonary Embolism in Patients Undergoing Total Hip or Knee Arthroplasty. 2007.
46. TOTBİD VTE Değerlendirme Formu, www.totbid.org, 2010.



47. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110:874-879.
48. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
49. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Fondaparinux for the prevention of VTE in acutely ill medical patients. *Blood* 2003;102:42A.
50. Haas SK. Venous thromboembolic risk and its prevention in hospitalized medical patients. *Semin Thromb Hemost* 2002;28(6):577-584.
51. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332(7537):325-329.
52. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Venous Thromboembolic Disease. V.1.2010
53. Mandala M, Falanga A, Roila F. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):274-276.
54. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *JCO* 2007;25:5490-5505.
55. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke (AHA/ASA guideline). *Stroke* 2007;38:1655-1711.
56. Elias A, Milandre L, Lagrange G, Aillaud MF, Alonzo B, Toulemonde F, et al. Prevention of deep venous thrombosis of the leg by a very low molecular weight heparin fraction (CY 222) in patients with hemiplegia following cerebral infarction: a randomized pilot study (30 patients). *Rev Med Intern* 1990;11:95-98.
57. Prins MH, Gelsema R, Sing AK, van Heerde LR, den Ottolander GJ. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight-heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis* 1989;19:245-250.
58. Sandset PM, Dahl T, Stiris M, Rostad B, Scheel B, Abildgaard U. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 1990;16 Suppl:25-33.
59. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
60. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of

venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-1355.

61. Albers GW, Amarencu P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:630S-669S.

62. McGarry LJ, Stokes ME, Thompson D. Outcomes of thromboprophylaxis with enoxaparin vs. unfractionated heparin in medical inpatients *Thrombosis Journal* 2006;4(17):1-9.

63. National Clinical Guideline Centre - Acute and Chronic Conditions (formerly the National Collaborating Centre for Acute Care). Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. London, 2009.

64. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:454-545.

65. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol.* 2009;27(29):4848-57.

66. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009; 113:3911-3917

67. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.*2006;24(3):484-90.

68. Demir M. Dahili hastalıklar grubunda venöz tromboembolizm oluşumunun engellenmesi (tromboproflaksi). *Prospect* 2003;5(2):34-38.

69. Zhu T, Martinez I, Emmerich I. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Vasc Biol* 2009;29:298-310.

70. Van Dongen CJJ, van der Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.

71. Kurtoğlu M. Long-term efficacy and safety of once-daily enoxaparin plus warfarin for the outpatient ambulatory treatment of lower-limb deep vein thrombosis in the TROMBOTEK trial. *Journal of Vascular Surgery* (basımda).

72. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002783.

73. Demir M, Öztürk E. Kan sulandırıcılarına bağlı kanamalar. Ed: Ertekin C, Güloğlu R, Taviloğlu K. *Acil Cerrahi. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 2009 ss. 667-75. ISBN: 978-9944-5104-2-4.*



KLİNİK
VASKÜLER
BİYOLOJİ DERNEĞİ



TAKD
TÜRK AKCİĞER KANSERİ DERNEĞİ 2003



Türk Hematoloji Derneği

