

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Suat CANBAZ

**DERİN VEN TROMBOZU HASTALARINDA YENİ
NESİL ORAL ANTİKOAGÜLANLAR VE
WARFARİNİN ETKİNLİĞİNİN BASİT KAN
PARAMETRELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Anıl GÜZEL

EDİRNE – 2020

TEŞEKKÜR

Kalp ve Damar Cerrahisi eğitimim süresince engin bilgi birikimi ve deneyiminden faydalandığım, bilimsel çalışma ortamında özgüvenimin gelişmesine katkıda bulunan, sağladığı ortam ile en üst düzeyde eğitim almamıza olanak veren, her zaman destek olan değerli hocam Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Suat CANBAZ'a, Kalp ve Damar Cerrahisi eğitimim süresince bilgi birikimleri ve deneyimlerini bizlere hoşgörü ile aktaran, emeğinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim sevgili hocalarım Doç. Dr. Volkan YÜKSEL, Doç. Dr. Serhat HÜSEYİN, Doç. Dr. Orkut GÜÇLÜ ve yardımlarını esirgemeyen Anesteziyoloji ve Renimasyon Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Alkin ÇOLAK'a; ve sevgili annem Prof. Dr. Nuran GÜZEL'e teşekkür etmekten şeref ve mutluluk duyarım. Ayrıca, zorlukları birlikte göğüslediğimiz tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, teknisyenlere ve personele teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
DERİN VEN TROMBOZU	3
ANTİKOAGÜLAN AJANLAR.....	23
GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	30
BULGULAR	33
TARTIŞMA	61
SONUÇLAR	69
ÖZET	71
SUMMARY.....	73
KAYNAKLAR.....	75
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACT	: Aktif Pıhtılaşma Süresi (Activated Clotting Time)
AF	: Atrial Fibrilasyon
APTT	: Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ATIII	: Antitrombin III
CHEST	: Amerikan Göğüs Hekimleri Kurulu (The American College of Chest Physicians)
CTPA	: Bilgisayarlı Tomografi Pulmoner Anjiyografi
CTV	: Bilgisayarlı Tomografik Venografi
DM	: Diyabetes Mellitus
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
DOAK	: Direkt Oral Antikoagülan
DTI	: Direkt Trombin İnhibtörü
DVT	: Derin Ven Trombozu
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)
FMTT	: Farmakomekanik Trombolitik Tedavi
HCT	: Hematokrit

HIT	: Heparin İlişkili Trombositopeni
HT	: Hipertansiyon
INR	: Uluslararası Düzeltme Oranı (International Normalized Ratio)
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KATT	: Katater Aracılı Trombolitik Tedavi
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
LYM	: Lenfosit
MCV	: Ortalama Korpüsküler Hacim (Mean Corpuscular Volume)
MP	: Mikropartiküller
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume)
MPV/LYMR	: MPV-Lenfosit Oranı (MPV/Lymphocyte Ratio)
MPV/PLTR	: MPV-Platelet Oranı (MPV/Platelet Ratio)
MRDTI	: Manyetik Rezonans Direkt Trombüs Görüntüleme
MRV	: Manyetik Rezonans Venografi
NET	: Nötrofil Ekstraselüler Tuzak
NEU	: Nötrofil
NLR	: Nötrofil-Lenfosit Oranı (Neutrophil/Lymphocyte Ratio)
OKS	: Oral Kontraseptif
OR	: Göreceli Olasılıklar Oranı (Odds Ratio)
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PCD	: Phlegmasia Cerulea Dolens
PE	: Pulmoner Emboli
PF-4	: Platelet Faktörü-4
PLR	: Platelet-Lenfosit Oranı (Platelet/Lymphocyte Ratio)

PSGL-1	: P-selektin Glikoprotein Ligandı
PTS	: Post-trombotik Sendrom
RDW	: Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği (Red Blood Cell Distribution Width)
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TF	: Doku Faktörü (Tissue Factor)
TFPI	: Doku Faktörü Yolağı İnhibitörü (Tissue Factor Pathway Inhibitor)
T-PA	: Doku Plazminojen Aktivatörü (Tissue Plasminogen Activator)
UFH	: Anfraksiyone Heparin
USG	: Ultrasonografi
VKA	: K Vitamini Antagonisti
VTE	: Venöz Tromboemboli
VWF	: Von Willebrand Faktörü
WBC	: Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)
WPB	: Weibel-Palade Bodies

GİRİŞ VE AMAÇ

Derin ven trombozu (DVT), yaygın olarak bacak veya pelvis derin venlerindeki kan pıhtısı oluşumunu tanımlar. Venöz tromboembolizm (VTE); DVT ve pulmoner emboliyi (PE)'yi kapsayan venöz hastalıklar spektrumunun tümünü ifade eder (1). Yeni teşhis DVT'nin ortalama yıllık görülme insidansı yılda 10.000'de 5 kişi civarındadır ve yılda 10.000'de 1-2 kişide PE ile DVT beraber görülmektedir (2). DVT'nin en önemli mortalite nedeni trombüsün venden ayrılması ile PE gelişmesi; en önemli morbidite nedeni ise kronik dönemde alt ekstremitelerde kalıcı hasara yol açan post-trombotik sendromun (PTS) gelişmesidir (1). VTE, hastanede yatan hastalarda görülen en sık önlenabilir mortalite ve morbidite nedenidir. Miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen üçüncü kardiyovasküler hastalıktır (3).

DVT tedavisinde amaç PE'yi ve buna bağlı kronik pulmoner hipertansiyonu, VTE nüksünü ve post-trombotik sendromu önlemektir (4-7). Bununla beraber, medikal tedaviye rağmen, proksimal DVT'li hastalarda 5 yıl içindeki VTE rekürens oranı %26,4 ve PE görülme oranı %3,6 dır (8). DVT'nin temel tedavisini antikoagülasyon oluşturur. DVT tedavisinde kullanılan geleneksel ilaçlar; heparin türevleri, fondaparinux ve K vitamini antagonistleridir (VKA). Geliştirilen yeni nesil oral antikoagülanların; öngörülebilir bir etkiye sahip olması, sık izleme veya doz ayarlaması gerektirmemesi ve diğer ilaçlarla etkileşimlerinin az olması nedeniyle tedavide gittikçe daha çok tercih edilmektedir (9).

Son yıllarda çalışmalar, VTE için yeni risk faktörlerini belirlemeye ve öngörücü modeller oluşturmaya odaklanmıştır (10). Bu nedenle, kolay erişilebilir, ucuz ve rutin uygulanabilen parametreler olan hematolojik parametrelerin ve bu parametrelerden elde edilen enflamatuvar belirteçlerin venöz tromboz ile ilişkisini incelemek üzere çalışmalar yapılmıştır(9,11,12). Bu parametreler; hematokrit değeri (HCT), ortalama trombosit hacmi

(MPV), beyaz kan hücre sayısı (WBC), nötrofil sayısı (NEU), lenfosit sayısı (LYM), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), ortalama korpüsküler hacim (MCV), nötrofil-lenfosit değerleri oranı (NLR), platelet-lenfosit değerleri oranı (PLR), MPV-lenfosit değerleri oranı (MPV/LYMR); MPV-platelet değerleri oranı (MPV/PLTR)'dır.

VTE tanı ve takibinde belirlenecek ucuz ve erişilebilir parametreler hastalığın tanısını kolaylaştırabilir; prognozun ve komplikasyonların gelişme olasılığının değerlendirilmesine katkı sağlayabilir.

Çalışmamızda, DVT hastalarında, kullandıkları oral antikoagülan ilaçların (apixaban, rivaroxaban ve warfarin), başvuru anındaki ve takiplerindeki hematolojik parametreler ile bu parametrelerden elde edilen enflamatuvar belirteçlerin tedavi üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda, ilaçlar ve parametreler ayrı ayrı ve beraber değerlendirilmiş, tedavi etkinlikleri rekanalizasyon yanıtları ve VTE rekürensleri incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

DERİN VEN TROMBOZU

Derin Ven Trombozunun Tanımı

Derin venlerin içerisinde kan pıhtısı oluşumunu tanımlayan derin ven trombozu (DVT), aynı zamanda pulmoner emboliyi (PE) de içeren venöz tromboembolik (VTE) hastalıklar spektrumunun bir parçasıdır (1). Venöz tromboembolizm, hastane ölümlerinin en sık nedenlerinden biridir ve kardiyovasküler hastalık kaynaklı ölüm nedenleri içinde üçüncü sırada yer alır (3).

Derin ven trombozu, genellikle alt ekstremitte derin venlerinde trombus oluşumunu tanımlar. Hastalık, çoğunlukla trombusün popliteal, femoral veya diğer proksimal venlere yayılmasıyla semptomatik hale gelir. Semptomların ağırlığı; trombusün yaygınlığına, kollateral damarların yeterliliğine, vasküler tıkanıklık ve enflamasyonun derecesine bağlıdır (13). En önemli mortalite nedeni trombusün venden ayrılması ile PE gelişmesidir (1). En sık gelişen uzun dönem komplikasyonu ise post-trombotik (PTS) sendromdur (5). Derin ven trombozu tedavisi; akut ve kronik dönemde görülen DVT'ye bağlı komplikasyonların gelişmesini önlemeyi amaçlamaktadır. (4-7).

Epidemiyolojisi

Yeni teşhis DVT'nin ortalama yıllık görülme insidansı yılda 10.000'de 5 kişi civarındadır ve ek olarak yılda 10.000'de 1-2 kişide PE ile DVT beraber görülmektedir (2). VTE vakalarının üçte ikisinde tekbaşına DVT görülür ve DVT vakalarının %80'i proksimal segmentlerdedir (5). VTE görülme sıklığı yaş ile önemli ölçüde artmaktadır. Doğurgan kadınlarda VTE görülme sıklığı daha yüksek iken 45 yaş sonrası görülme sıklığı erkeklerde daha yüksektir (14). 30-49 yaş aralığında ortalama yıllık görülme sıklığı yılda 10.000'de 2-3 kişi civarındayken, bu oran 70-79 yaş aralığında yılda 10.000'de 20 kişiye çıkmaktadır (2).

Medikal tedaviye rağmen, proksimal DVT'li hastalarda 5 yıl içinde VTE rekürens oranı %26,4; PE görülme oranı %3,6 dır (8). Tedavi almayan hastalarda 30 gün içinde mortalite görülme oranı; DVT için %3 ve PE için %31 oranındadır (15).

Etyolojisi

Venöz tromboembolinin patofizyolojisinde, Virchow triadı (venöz staz, hiperkoagülabilité ve endotel hasarı) 19. yüzyıldan bu yana geçerliliğini korumaktadır. Son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalarla da koagülasyon- fibrinolitik sistemlerin, damar endotel fonksiyonlarının ve enflamatuvar yanıtın oluşturduğu protrombotik durumların etkileri daha iyi anlaşılmaktadır (16,17).

Risk Faktörleri

Derin ven trombozu risk faktörleri bulunmadan oluşursa “birincil veya idyopatik”, risk faktörleri varlığında oluşursa “ikincil” olarak adlandırılır (13). Son kılavuzlarda "provoke" veya "provoke edilmemiş" VTE gibi terminolojilerin kullanılması, potansiyel olarak yanıltıcı olduğundan ve antikoagülasyon süresi ile ilgili karar verme hususunda yardımcı olmadığından, önerilmemektedir. Venöz tromboembolizm gelişiminde risk faktörleri, Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzuna göre; yüksek (odds oranı > 10), orta (odds oranı = 2-9), zayıf (odds oranı < 2) olarak üç gruba ayrılmıştır (6). VTE için predispozan faktörler risk dağılımına göre Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1: Venöz tromboembolizm için predispozan faktörler

Yüksek Risk (OR > 10)	Orta Risk (OR= 2 - 9)	Düşük Risk (OR < 2)
• Alt ekstremité kırıkları • Kalp yetmezliği veya AF nedeniyle hastane yatışı • Kalça ve bacak kırıkları • Major travma • Miyokard Enfarktüsü • Spinal kord hasarı	• Artroskopik diz cerrahisi • Otoimmün hastalıklar • Kan transfüzyonu • Santral venöz katater • Kemoterapi • Konjestif kalp yetmezliği • Akut solunum yetmezliği • Eritropoez stimulan ajanlar • Hormon replasman tedavisi • In vitro fertilizasyon • Post- partum dönem • Enfeksiyonlar • Enflamatuvar barsak hastalıkları • Maligniteler • SVH • Trombofili	• Yatak istirahati (>3 gün) • Diyabet • Hipertansiyon • Seyahat • İleri yaş • Obezite • Gebelik • Variköz venler

OR: Odds ratio, **AF:** Atrial fibrilasyon, **SVH:** Serebrovasküler hastalıklar.

İlk DVT olgularının %25-50'sinde, herhangi bir predispozan faktör tanımlanmamıştır. Geçici faktörler distal DVT'ler ile kronik faktörler proksimal DVT'ler ile daha sık ilişkilidir(5). DVT için bazı risk faktörleri aşağıda incelenmiştir.

Gebelik: Gebelik, hareketsizlik, inferior vena kava ve iliak damarların sıkışması ve hormonal etkileri nedeniyle DVT riskini artırır (1). Tüm gebe ve postpartum kadınlar birlikte değerlendirildiğinde, DVT insidansı 100.000 de 151,8 kişi ve PE ile beraber DVT insidansı 100.000 de 47,9 kişidir. Yıllık venöz tromboemboli insidansı gebelik dönemine nazaran postpartum dönemde artarak beş katına kadar çıkmaktadır (18).

Hastane yatışı: Hastaneye yatan hastaların DVT açısından yüksek risk altında olduğu bilinmektedir (1). İmmobilizasyon ve yatak istirahati ile DVT gelişmesi arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Hastanede yatarak medikal tedavi alan hastaların yarısından fazlasının, VTE riski taşıdığı düşünülmektedir (19). DVT riski, inme hastalarında %50'ye kadar; akut koroner sendromda %20'ye kadar çıkmaktadır (1). Yoğun bakım hastalarının %10'unda profilaksi uygulansa dahi DVT görülmektedir (20).

Cerrahi hastalarında da risk, işlemin tipine, cerrahi travmanın büyüklüğüne, işlemin süresine ve ameliyat sonrası immobilizasyon süresine bağlı olarak değişmektedir (13). Eski çalışmalarda, profilaksi almayan postoperatif hastalarda derin ven trombozu riskinin yaklaşık %30 olduğu gösterilmiştir (21). Olguların %10-40'ı intraabdominal veya intratorasik cerrahiyle birlikte görülmektedir (22). Ortopedik cerrahi geçiren hastalarda risk daha yüksektir ve %40-60'a kadar çıkmaktadır (1).

Malign hastalıklar: Malignite, DVT için majör bir risk faktörüdür (1). Prokoagülan aktiviteye sahip maddelerin üretimi hiperkoagülasyona sebep olmaktadır. VTE riski; ilk hastaneye yatış, tanı zamanı, kemoterapinin başlangıcı ve hastalığın prognozu sırasında oldukça yüksektir (23). DVT riski, malignitenin türüne bağlı olarak değişmekte; over, uterus, beyin, pankreas kanseri ve lösemilerde en az iki katına çıkmaktadır (24).

Malign hastalıklardaki hiperkoagülasyonun nedeni multifaktöriyeldir (13). Buna ek olarak, kemoterapotikler ve hastalarda kullanılan santral venöz kataterler tromboz riskini daha da arttırabilir. Kanser hastalarında kemoterapiye bağlı tromboz gelişme riski 6-7 kat artmaktadır. Kateter trombozu insidansının %5-30 arasında olduğu tahmin edilmektedir (25). Bazı malignitelerin, diğer risklerin dışında direkt prokoagülan hormonal etkisi de bulunmaktadır (1).

Oral kontraseptifler (OKS) ve hormon tedavisi: Östrojen içeren kontraseptiflerin DVT riskini yaklaşık iki katına çıkardığı gösterilmiştir (1). OKS'lerin sıklıkla genç yaştaki hastalar tarafından kullanılması nedeniyle DVT riski diğer faktörlere nazaran düşük görünmektedir; ancak, OKS kullanımı sırasında diğer risk faktörlerinin eklenmesi ile mevcut risk daha da artmaktadır (13). OKS kullanan hastalarda obezite, DVT riskini, 10 kata kadar arttırırken (26), heterozigot faktör V Leiden mutasyonu 30 kata kadar arttırmaktadır (27).

Variköz venler ve yüzeysel tromboflebit: Komplike olmayan variköz venlerin DVT riskini arttırdığına dair bir kanıt bulunmamakta; ancak, yüzeysel tromboflebit ile derin ven trombozu gelişme riski bulunmaktadır (1). Yüzeysel tromboflebit gelişen hastalarda DVT riski %18,1 ve PE riski %6,9 olarak belirtilmiş ve tromboprofilaksi için antikoagülan tedavi planlanması önerilmiştir (1,28).

Seyahat: Hareketsizlik ve dehidrasyonun beraberliği DVT'ye yatkınlık oluşturur (1). Genel popülasyonda uzun mesafe uçuşlarının DVT için bir risk faktörü olduğu düşünülmekle birlikte, kanıt zayıftır. Olgu kontrol çalışmaları, uzun mesafeli bir uçuşun ardından göreceli riskte küçük bir artışa işaret etmektedir (29).

İliak ven kompresyonu: İliak ven kompresyonu sendromu ilk olarak May ve Thurner tarafından tanımlanmıştır. Sol alt ekstremitenin ortak venöz çıkış yolunun sıkışması iliofemoral venlerde; şişme, ağrı veya trombüse neden olabilir. Genellikle, sağ common iliak arterin sol common iliak venin üzerine yatarak sıkıştırmasından kaynaklanmaktadır (30). Asemptomatik nüfusta sol iliak ven basısı %35 oranındadır ve bu nüfusun yaklaşık %24'ünde, bası oranı %50'den fazladır (31).

Travma: Majör travma geçiren hastaların %50'sinde venografik olarak teşhis edilen DVT görülmektedir. Trombozis riski spinal hasarı olanlarda %62, pelvik kırıklarında %61 ve bacak kırıklarında %80'dir (22).

Trombofili: Venöz tromboz ile başvuran hastalarda kalıtsal protrombotik eğilimler tanımlanmıştır. Bunlar; antitrombin III, protein C veya protein S'nin fonksiyon kaybına veya faktör V Leiden, protrombin 20210A mutasyonuna bağlı olan genetik bozukluklar nedeniyle ortaya çıkmakta ve VTE riskini arttırmaktadır (1).

Faktör V Leiden mutasyonu, popülasyonun %5-8'inde bulunmaktadır. Faktör V Leiden heterozigot mutasyonu, DVT riskini 3 katına ve homozigot mutasyonu DVT riski 50-80 katına kadar çıkarabilmektedir (27). Protrombin 20210A gen mutasyonu popülasyonun %0,7-4'ünde bulunmaktadır. Protrombin 20210A mutasyonlu bireyler, yaklaşık 3 kat trombotik risk taşımaktadır (22). DVT'li hastalarda protein S eksikliği %5-7 oranında, protein C eksikliği %3,2 oranında saptanmaktadır; DVT riskini sırasıyla 8,5 kat ve 7 kat arttırmaktadır (13).

Fosfolipid antikorları: Lupus antikoagülanları, kardiyolipin ve $\beta 2$ glikoproteinlere karşı antikor varlığında DVT riski %5 civarındadır (22). Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarının %34'ünde lupus antikoagülanı görülmekte ve antikoagülanının varlığı, ilk VTE olasılığını altı kat arttırmaktadır. Antikardiyolipin antikorları ise %44 oranında görülmekte ve VTE riskini iki kat arttırmaktadır (13).

DVT öyküsü: Spontan DVT sonrası, ilk yıl içinde rekürens riski %5-15 iken; 4 yıl içinde rekürens riski oranı %25'lere ulaşmaktadır (32).

Patofizyolojisi

VTE'ye yol açabilecek veya birbiriyle etkileşime girebilecek faktörler, ilk olarak 1856'da Rudolf Virchow tarafından tanımlanmıştır (33). Bu faktörler;

1. Kan akımının anormallliği,
2. Endotel hasarı,

3. Hiperkoagülabiliiteyi içerir.

Endotel hücreleri, hemostazın en önemli düzenleyicileridir. Endotelyal anti ve protrombotik aktiviteler arasındaki denge; trombüs oluşumu, ilerleme ve çözülme olup olmayacağını belirler (34). Endotelin hasarı; doku faktörü (TF), adezyon molekülleri, hemostatik faktörler ve akut VTE'yi destekleyen proinflamatuvar sitokinlerin neden olduğu lokal bir enflamatuvar yanıtı tetikleyerek protrombotik ortama sebep olur (33). Endotel hücreleri, travma yanında mikrobiyal patojenler, hemodinamik güçler ve proinflamatuvar medyatörler tarafından da aktive edilebilirler (34). Enflamasyon ve trombozun ortak mekanizmaları paylaşarak etkileşime girdiği gösterilmiştir (33).

Doku Faktörü (TF); Tromboplastin veya Faktör III olarak da bilinir, Faktör VIIa ile bir kompleks oluşturarak trombüs oluşumunu tetikleyen ve pıhtılaşma kaskadı aktivasyonunu başlatan membrana bağlı bir proteindir. Vasküler yaralanma ve çeşitli hastalıklar, damar duvarındaki doku faktörü (TF)'nin kan akışına maruz kalmasını teşvik ederek trombozun başlamasına yol açar. Doku Faktörü Yolağı İnhibitörü (TFPI); hem trombin hem de faktör Xa'nın oluşumunu tersine çevrilebilir şekilde inhibe ederek trombüs oluşumunu sınırlayan endojen bir polipeptittir (33).

P ve E-selektin trombojenezde kritik önem taşıyan hücre yapışma molekülleridir. Endotel hücre yüzeyinde bulunan P-selektin moleküllerinin sayısındaki artış, bunların WPB (Weibel-Palade Bodies) den salınmasından kaynaklanmaktadır. WPB'ler, Von Willebrand Faktörü (vWF) ve P-selektinin endotel hücre zarı üzerine salgılanmasını düzenleyen endotel spesifik depo organelleridir. WPB'nin ekzositozu, P-selektinin aktive edilmiş endotel yüzeyine hızlı bir şekilde translokasyonunu başlatır ve hem lökositlerde hem de trombositlerde bulunan P-selektin glikoprotein ligandının (PSGL-1) P-selektin ile etkileşime girmesine neden olur. E-selektin, aktive vasküler endotelde eksprese edilir; E-selektin için E-selektin ligand-1 ve CD44 gibi birkaç reseptör vardır (33).

Protrombotik mikropartiküller (MP)'ler trombotik sürece ve trombozun çoğalmasına katkı sağlayan, trombositlerden, lökositlerden ve endotel hücrelerinden kalsiyum bağımlı bir şekilde dökülen fosfolipid vezikülleridir. MP'ler kanın normal bir bileşenidir ve ultrasantrifüjleme ile plazmadan izole edilebilir. DNA'dan yoksundurlar. PSGL-1 adı verilen P-selektin reseptörü, lökositler ve trombositler üzerinde ve bunlardan türetilmiş MP'lerinde eksprese edilir (33,34).

E-selektin, P-selektin'den sonra aktif vasküler endotelde geçici olarak eksprese edilir. P-selektin ile PSGL-1 etkileşimleri ayrıca trombojenik MP'lerin üretilmesini teşvik eder.

Protrombotik MP'ler, TF'yi eksprese eder ve pıhtılaşma kaskadı komplekslerini birleştirebilen fosfatidilserin bakımından zengin bir anyonik yüzeye sahiptir. MP'ler ve enflamatuvar hücreler, trombüs oluşumu alanına katılarak trombüs yükünün artmasına neden olur. MP'ler yüzeylerinde PSGL-1 oluşturarak, trombüsde bulunan plateletlerdeki P-selektine bağlanırlar ve gelişmekte olan trombüs bölgesinde yoğunlaşırlar (33,34).

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), trombositlerin α -granüllerinde depolanır. PAI-1, fibrinolizin başlatılmasında büyük oranda sorumlu olan, doku plazminojen aktivatörü ve ürokinazın güçlü bir inhibitörüdür. Aktivasyonda, PAI-1 eksprese eden trombositlerden dökülen MP'ler, P-selektin: PSGL-1 etkileşimleri yoluyla büyüyen trombüsün içine yerleşir. Bu nedenle, trombosit kaynaklı MP'ler sadece protrombotik değildir, aynı zamanda fibrinolizi de inhibe eder, trombüs çözünürlüğünü geciktirir ve trombüs büyümesini kolaylaştırır (33,34).

Aktif nötrofillerin; hücre dışı matrisler veya tuzaklar oluşturan, kromatin DNA ve histon içeren granüler antimikrobiyal proteinleri salgıladıkları gösterilmiştir. Polimorfonükleer nötrofiller (PMN), histonları ve antimikrobiyal proteinleri içeren DNA'nın hücre dışı fragmanları olan nötrofil ekstraselüler tuzaklar (NET)'in oluşumu yoluyla trombozu başlatır ve büyütür. NET'ler, trombüs oluşumu için bir iskele görevi görerek, vWF ve fibrinojen gibi yapışma moleküllerini bağlar, fibrin oluşumunu teşvik eder, trombosit agregasyonunu kolaylaştırır ve kırmızı kan hücrelerinin toplanmasını uyarır (33).

Kliniği ve Tanısı

Klinik belirti ve bulgular oldukça değişkendir ve spesifitesi düşüktür; ancak, tanısal yaklaşımın temelini oluşturur. Bacaklarda derin ven trombozunun klinik belirtileri arasında ağrı, ödem, kızarıklık, baldır ağrısı, hassasiyet ve kollateral yüzeyel venlerin varlığı bulunur(5).

Bacaklarda DVT kliniği rastlantısal bir bulgudan, solgun, şişmiş ağrılı bir bacağı kadar değişkenlik gösterebilir (phlegmasia alba dolens). Trombüs, venöz ve kılcal damarlara uzanıp sekonder akut arteriyel yetmezliğe neden olduğunda, bacak siyanoze bir görünüm alabilir (phlegmasia caerulea dolens). Ayırıcı tanıda; selülit, antikoagülasyon alan hastada baldır kasları içine kanama, baldır kası yırtığı ve rüptüre baker kisti düşünülmelidir (1).

Venöz tromboembolizmin tek başına klinik bulgulara dayanarak teşhisi, belirti ve semptomların zayıf özgülüğü nedeniyle güvenilir değildir. Homans belirtisi gibi klinik semptom ve bulgular hastaların ancak %30-80'inde saptanabilir (35). Klinik olarak şüpheli derin ven trombozu veya pulmoner embolisi olan hastalarda, hastalığın prevalansı %20 civarındadır (36). Bu nedenle tedaviyi yönlendirmek için klinik olasılık skorları geliştirilmiştir. DVT olasılığının değerlendirmesi, DVT tanısının ilk basamağıdır.

Wells skorlaması: Wells skorlaması derin ven trombozu olan hastalarda klinik olarak en sık kullanılan puanlamadır. Ayaktan başvuran veya yatan hastalara uygulanabilir. Wells skorlaması ilk olarak üç seviyeli (düşük, orta ya da yüksek) klinik olasılık olarak tanımlanmıştır; ancak, modifiye edilmiş ve çoğunlukla iki seviyeli olarak da (olası ya da olası olmayan) kullanılmaktadır (1,37). DVT tanısında, Wells klinik skorum sistemi Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Derin ven trombozu tanısında Wells klinik skorum sistemi

Klinik Özellikler	Skor
Aktif kanser (tedavi sürüyor, son altı ay içinde uygulanmış, palyatif tedavi yapıyor)	1
Paralizi, parezi veya alt ekstremitte atel uygulanması	1
Üç günden uzun süreyle yatağa bağımlılık, son dört hafta içinde majör cerrahi girişim	1
Derin ven sistemi üzerinde sınırlı hassasiyet	1
Tüm bacakta şişme	1
Turberositas tibia 10 cm altında yapılan ölçümde, bacak çevresinin asemptomatik bacağı kıyasla 3 cm’den fazla artması	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 alternatif tanı	-2

DVT olasılığı düşük: Skor ≤ 0 ; **DVT olasılığı orta:** Skor = 1-2; **DVT olasılığı yüksek:** Skor ≥ 3 .

Wells skoru, düşük olasılık olan hastalarda %99,75’lik yüksek negatif prediktif değere sahiptir ve DVT’yi dışlamak için iyi bir prediktördür; yüksek riskli hastalarda ise bu oran %82’ye düşmektedir. Klinik olasılık skorları tek başına DVT veya PE tanısını güvenle dışlayamadığından, D-dimer testi ile birlikte kullanılmaları gerekir. Klinik olasılık skorlarına dayanarak VTE olasılığı düşük olduğu düşünülen hastalarda, test için tanımlanmış değerin altında normal bir D-dimer seviyesinde olduğu görülüyorsa, DVT teşhisi dışlanabilir (37).

D-Dimer: D-dimerler, trombüs oluşumuna fibrinolitik cevap sırasında hemen ortaya çıkan fibrin bozunma ürünleridir ve bu nedenle trombüs varlığında plazma seviyeleri yükselir. Negatif D-dimer sonuçları, Wells düşük olasılık skoruyla birlikte, DVT tanısını dışlamak için, özellikle ayaktan başvuran hastalarda kullanılmaktadırlar. Normal D-dimer değerleri olası olmayan DVT'yi gösterir; ancak, D-dimer testinin spesifitesi düşüktür. D-dimer seviyeleri enfeksiyon, iltihaplanma, hamilelik, malignite, yayılmış intravasküler pıhtılaşma, travma ve ameliyat sonrası dönemde de artabilir (1). DVT tanısı, Wells klinik skorlama ve D-dimer testi ile dışlanan hastaların takip eden 3 ay içerisinde %0,4'ünde VTE gelişmiştir (37).

Kantitatif ELISA veya ELISA'dan türetilmiş analizler > %95 sensitivite ile Wells skoru düşük olan hastalarda DVT'nin ekarte edilmesini sağlar. Kantitatif lateks türevli ve tam kan aglütinasyon testi daha düşük hassasiyete sahiptir (%85-90). Olası DVT hastalarında D-dimer testi gerekli değildir, bu hastalarda tanı amacıyla görüntüleme yöntemlerinin uygulanması gereklidir. Klinik olarak olası DVT şüphesi olan hastalarda, kontrendike değilse, antikoagülasyon başlatılmalıdır (5).

Görüntüleme Yöntemleri

Önceki yıllarda DVT tanısında altın standart olarak kabul edilen asendan venografinin yerine son yıllarda teknolojik gelişmeye paralel olarak Doppler Ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır; ayrıca, kontrastlı bilgisayarlı tomografik venografi (CTV) ve manyetik rezonans venografi (MRV), USG uygulandıktan sonra iliak ven veya inferior vena kava trombozu şüphesi olan hastalarda, kullanılabilen görüntüleme yöntemleridir (38).

Ultrasonografi: Venöz ultrasonografi (USG), DVT için ilk uygulanması önerilen temel görüntüleme yöntemidir (5); çünkü yaygın olarak kullanılabilir, non-invazivdir ve nispeten ucuzdur (1).

Radyolojik tanıda en sık kullanılan ve ilk başvurulmuş yöntem kompresyon USG'dir. B-Mode USG'de, damar içindeki trombüs ekojenik materyal olarak görünür ve damar daha az sıkıştırılabilir hale gelir. Doppler USG, kan akışının hızını ve yönünü değerlendirir. Dupleks USG taraması, B-mode USG ve Doppler USG kullanımının kombinasyonunu içerir ve damar içindeki kan akışı hakkında bilgi verir. Trombüs nedeniyle akış saptanmayan alanlar renkli alanlara karşı siyah olarak görünür (1). DVT tanısal kriterleri, venin kesitsel olarak komprese edilememesi, venin genişlemesi, direkt trombüsün görülmesi ve venin içinde anormal spektral renkli doppler akışıdır (5).

Doppler USG; sınırlı veya tam USG olarak iki farklı şekilde uygulanabilir. Sınırlı USG'de (2 nokta veya 2 bölgeli kompresyon venöz USG) popliteal ve femoral venler incelenir.

Tam USG (tüm bacak USG) ise inferior vena cava, iliak ve femoral venler ile baldır venlerinin genişletilmiş görüntülenmesi incelenerek gerçekleştirilir. Tam USG, ayırıcı tanılarının değerlendirilebilmesini sağlar ve hastanın şikayetlerini açıklamakta yardımcı olabilir (5).

Klinik şüphe dahilinde uygulanan venöz USG, proksimal semptomatik DVT'nin saptanmasında yüksek sensitivite (%94,2) ve spesifiteye (%93,8) sahiptir. Kalf venlerindeki DVT'nin saptanması ise daha güçtür ve izole distal DVT tanısı için sensitivitesi %63'tür. Renkli Doppler USG ile kombinasyon sensitiviteyi yükseltmekte ancak spesifiteyi düşürmektedir. Özellikle distal DVT tanısı için en yüksek sensitivite dupleks USG kullanılarak elde edilirken, B-mode USG kullanılarak sadece venöz kompresyon bakılmasıyla DVT tanısı için en yüksek spesifite elde edilir (39).

PE semptomları olmayan hastalarda DVT'den şüphelenildiğinde, tek bir normal tam USG görülmesiyle antikoagülasyon güvenli bir şekilde kesilebilir. Aynısı, gerektiğinde tekrarlanabilmesi, klinik olasılık ve D-dimer değerlendirmesi koşuluyla sınırlı USG için de geçerlidir (5). Normal tam USG sonrası 3 aylık takipte VTE görülme insidansı %0,57'dir (40).

Diğer Görüntüleme Yöntemleri

DVT tanısı için kontrastlı bilgisayarlı tomografik venografi (CTV) ve manyetik rezonans venografi (MRV), USG uygulandıktan sonra iliak ven veya inferior vena cava trombozu şüphesi olan hastalarda kullanılır. CTV ve MRV eski trombozdan yeni trombozu ayırt etmede USG'den daha iyi olabilirler. En önemli avantajlarından bir diğeri ise batin içinde yer kaplayan pelvik kitle veya sol iliak ven kompresyon sendromu gibi DVT etyolojisinde altta yatan patolojileri ortaya çıkarabilmesidir. Bu tanısal testlerin uygulanabilirliği daha zordur, radyasyon ve kontrast maruziyeti ilişkili komplikasyonları vardır ve daha maliyetlidir. Geçmişte yaygın olarak kullanılmasına rağmen, DVT tanısı için altın standart olan kontrast venografi ve empedans pletismografi artık nadiren kullanılmaktadır (1,38,41).

Manyetik rezonans (MR) venografi: Trombüs, MR'da kontrast verilmeden dolum defekti olarak tanımlanabilse de, venöz açıklığın değerlendirilebilmesi için intravenöz kontrast kullanımı tercih edilir. Manyetik rezonans direkt trombüs görüntüleme (MRDTI), görüntülenen venin içindeki kırmızı kan hücresindeki methemoglobine dayanarak alt ekstremitte DVT'sini teşhis edebilir (42). Metaanaliz çalışmaları, DVT için tanısal non-invaziv bir araç olarak MRV'nin sensitivitesinin %93 (%95 güven aralığı: %89-%95) ve spesifitesinin %96 (%95 güven aralığı: %94-%97) olduğunu göstermiştir (43).

Asendan kontrast venografi: Asendan kontrast venografi, DVT teşhisinde en duyarlı ve doğru testtir, bu yüzden altın standart olarak kabul edilir. Asendan kontrast venografi invazivdir ve ayağın dorsal venleri içine venöz kontrast enjeksiyonunu gerektirir. DVT'nin venöz dolum defekti olarak görüldüğü yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilebilir. Bununla birlikte, kontrast reaksiyonu, ekstremitasyonda ve invaziv bir tanı yöntemi olması nedeniyle DVT tanısında altın standart olmasına rağmen, tercih edilen primer görüntüleme prosedürü olarak yerini dupleks USG almıştır (1,22).

Tedavi

DVT tedavisinin temel amacı; post-trombotik sendroma (PTS) gelişmesini önlemek, VTE tekrarlamasını önlemek ve PE'ye bağlı gelişebilecek ölümü engellemektir (38). DVT tedavisinde; antikoagülasyon, kompresyon çorabı ve diğer medikal tedavilere ek olarak, özellikle hasta grupları için, katater aracılı trombolitik tedavi (KATT) uygulamaları, farmakomekanik trombolitik tedavi (FMTT) veya aspirasyon trombektomisi gibi girişimler uygulanabilmektedir. DVT olan hastalar için temel tedaviyi, kontrendikasyon olmadığı sürece antikoagülasyon tedavisi oluşturur (5,7,44).

Antikoagülan Tedavi Endikasyonları

Antikoagülasyon, semptomların varlığından bağımsız olarak antikoagülasyon kontrendikasyonu bulunmayan tüm proksimal DVT (popliteal, femoral veya iliak venlerinde DVT) hastalarında ve bazı distal DVT (kalf venlerinde DVT) hastalarında kullanılır. Antikoagülasyon tedavisi, hastanın kanama riskine karşı kar zarar ilişkisi değerlendirilerek uygulanmalıdır (5).

Semptomatik DVT ile karşılaştırıldığında asemptomatik veya insidental proksimal ven DVT'li hastalarda, antikoagülan tedavinin güvenliği ve etkinliği bilinmez; ancak, semptomatik hastalarla aynı şekilde antikoagülan tedavi verilmesi önerilmektedir. Bunun nedeni, proksimal DVT'nin embolizasyon riskinin yüksek olması ve semptomatik proksimal DVT hastalarının antikoagülasyon ile nüks riskinde azalma olduğunu bildiren kanıtlara dayanmaktadır (5).

İzole distal DVT, baldır damarlarında dizin altına yerleşmiş trombozu kapsar (popliteal ven dâhil değildir). Çoğu distal DVT; arka tibial ve peroneal venlerde bulunurken, anterior tibial ve kas damarlarında da nadir olarak görülebilir. Özellikle, izole distal DVT rutin proksimal ven kompresyon ultrasonografisi ile tespit edilemeyebilir. Tüm bacağına uygulanan ultrasonografi ile tespit edilebilse de, tanımlanması zordur. Bu nedenle, bu dezavantajın üstesinden gelmek için seri proksimal USG, proksimal damarlara uzanan trombüsün saptanmasında kullanılabilir. İzole distal DVT'nin tedavisi, merkezler ve klinisyenler arasında

farklılık gösterir. Bazı uzmanlar izole distal DVT'li tüm hastalara antikoagülasyon verilmesini tercih ederken, bazı uzmanlar antikoagülasyon tedavisi uygulanmasından kaçınırlar (45). Amerikan Göğüs Hekimleri Kurulu (CHEST) kılavuzu, asemptomatik izole distal DVT'si olan hastalar için seri USG tekrarı ile trombüsün takibini ve semptomatik izole distal DVT'si olan hastalarda, 3 ay antikoagülasyon tedavisi önermiştir (7). ESC kılavuzu, yüksek riskli izole distal DVT hastalarında en az 3 ay süreyle antikoagülasyon önerir (5).

Güncel kılavuzlarda gebe, aktif kanserli veya ciddi derecede bozulmuş böbrek fonksiyonlarına sahip olan hastalar için farklı antikoagülasyon tedavi yaklaşımları önerilmiştir. Inferior vena cava filtresi uygulaması antikoagülasyon mutlak kontrendike olan yeni tanı proksimal DVT hastalarında değerlendirilebilir (5,7). Antikoagülasyon tedavisinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Antikoagülasyon tedavisinin mutlak ve göreceli kontrendikasyonları

Mutlak Kontrendikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar
• Aktif kanama • Ağır kanama diyatezi • Yüksek kanama riski taşıyan cerrahi • Major travma • Akut intrakraniyal kanama öyküsü	• Multipl gastrointestinal telenjektazilerden tekrarlayan kanama • İntrakraniyal veya spinal tümörler • Eş zamanlı şiddetli hipertansiyon ile birlikte büyük abdominal aort anevrizması • Stabil aort diseksiyonu • Düşük kanama riskli cerrahi / prosedür

Trombositopeni her zaman antikoagülasyon için bir kontrendikasyon değildir. Platelet değeri 50.000/microL'den büyük olan hastalar, antikoagülasyon kullanımı açısından değerlendirilebilir. Eski intrakraniyal kanama öyküsü olan hastalar için antikoagülasyonun kullanıldığı durumlar söz konusu olabilir; ancak, karar hastaya göre kar zarar oranı göz önünde bulundurularak verilmelidir (45).

Antikoagülan Tedavi Aşamaları

Derin ven trombozunun tedavisi üç aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamalar; başlangıç dönemi, uzun dönem ve genişletilmiş dönem tedavilerdir (5,7).

Tedavide gecikme, potansiyel olarak hayati tehlike oluşturan embolizasyon riskini artırabilir; bu yüzden, antikoagülasyon derhal başlatılmalıdır. Tekrarlayan tromboz ve embolizasyon riskinin en yüksek olduğu dönem, tanıyı izleyen ilk birkaç gün ve haftadır (45). İlk birkaç gün içinde uygulanan (örneğin, 0-10 gün) başlangıç antikoagülasyon tedavisi, nüks

ve VTE ile ilişkili ölümlerin önlenmesinde kritik öneme sahiptir. Bu süreçte tedavi planlanır ve uzun dönem antikoagülasyon ile tedaviye devam edilir (46). Tüm proksimal DVT hastaları için başlangıç ve uzun süreli tedavilerin uygulanması önerilir (7).

Uygulanan antikoagülasyon tedavisinde kesinti en aza indirilmelidir. Bazı hastalarda, başlangıç dönem ve uzun süreli dönem tedavisi için aynı ilaçlar seçilirken, bazı hastalarda ise farklı ilaçlar seçilebilir. Bu durumlarda bir ilaçtan diğerine uygun şekilde geçilmesi gerekir.

DVT tedavisinin seçenekleri arasında; fraksiyone edilmemiş heparin (UFH), düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), fondaparinux, oral faktör Xa inhibitörleri (örneğin; rivaroxaban, apixaban, edoxaban), direkt trombin inhibitörleri (örneğin; dabigatran), vitamin K antagonistleri (örneğin; warfarin) bulunur.

Başlangıç dönem tedavisi: Derin ven trombozunun (DVT) teşhisini takip eden 5-21 günlük süreyi kapsar. Bu evrede antikoagülan tedavi seçenekleri arasında;

1. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) ve vitamin K antagonistleri (VKA),
2. DMAH takiben direkt trombin (IIa) inhibitörleri veya oral faktör Xa inhibitörleri
3. Oral faktör Xa inhibitörleri bulunur.

Başlangıç tedavisi, birkaç gün uygulanan sistemik antikoagülasyonu ifade eder. Bu süreçte, hastalara parenteral tedavi verilir ve tedaviye K vitamini antagonistleri (VKA) ile devam edilip edilmeyeceği değerlendirilir veya direkt oral antikoagülanlar (DOAK) verilir (5).

Warfarin, bir K vitamini antagonistidir. DVT için başlangıç dönem tedavisinde K vitaminine bağlı pıhtılaşma faktörlerinin tükenmesindeki gecikme nedeniyle tek başına uygulanamaz. Rivaroxaban veya apixaban ise tedavinin başlangıcından itibaren monoterapi olarak uygulanabilir (45).

Akut DVT'si olan tüm hastaların, sistemik antikoagülasyon amacıyla hastaneye yatırılması gerekmemektedir. DVT'yi ayaktan tedavi etme kararı, hastanın risk-fayda oranı, tercihler ve klinik durumuna göre verilmelidir. Ayaktan uygulanan tedavi ve hastaneye yatırılarak uygulanan tedavi karşılaştırıldığında; majör veya minör kanama olaylarında ve mortalitede belirgin bir fark yoktur (47).

DVT hastaları için hastaneye yatışı belirleyen faktörler net tanımlanmamıştır; ancak,

- Masif DVT (örneğin; iliofemoral DVT, flegmasia cerulea dolens)
- Eşzamanlı semptomatik pulmoner emboli (PE)
- Antikoagülan tedavi altında yüksek kanama riski
- Komorbid durumlar veya hastanede bakım gerektiren diğer faktörler

gibi durumlarda hastaların ayaktan tedavi edilmesi önerilmez (48).

Uzun dönem tedavi: Uzun dönem antikoagölan tedavi, başlangıç dönem tedavisini takip eden genellikle 3-6 ay ve bazı durumlarda 12 aya kadar uzanan tedavi uygulama süresini kapsar (5).

Uzun süreli antikoagölasyon seçenekleri oral veya ciltaltı ilaçlardır. Oral antikoagölanlar arasında doğrudan faktör Xa inhibitörleri (örneğin; rivaroxaban, apixaban veya edoxaban), direkt trombin inhibitörleri (örneğin; dabigatran) ve vitamin K antagonistleri (örneğin; warfarin); cilt altı antikoagölanlar arasında DMAH'lar ve fondaparinux bulunur (5).

Genişletilmiş dönem tedavi: Uzun dönem antikoagölan tedavi, başlangıç tedavisinin ardından uygulanan 3-6 aydan sonrasına uzanan ve bazı durumlarda ömür boyu uygulanan tedavi uygulama süresini kapsar (5).

Antikoagölasyon durdurulduktan sonraki yıllarda VTE nüks riski %30 civarındadır(49). Antikoagölasyon tedavi süresinin uzaması nüksten korur, ancak öngörülemeyen kanama komplikasyonları riskine maruz bırakır. Antikoagölasyon tedavinin devamı, kar zarar dengesine dayanır. Genişletilmiş dönem tedavi alan hastalarda düzenli olarak en az yılda bir kez, hasta uyumu, kar zarar ve risk değerlendirmesi yapılmalıdır (5).

Antikoagölan Tedavi Süresi

Antikoagölasyon tedavi süresinin, provoke edici olayların ve risk faktörlerinin varlığına veya yokluğuna, nüks ve kanama riskine ve ayrıca bireysel hasta tercihlerine ve değerlerine göre kişiselleştirilmesi kritik öneme sahiptir. Antikoagölasyon tedaviye devam edilip edilmeyeceğinin kararı rekürens riski, kanama riski ve hasta tercihleri göz önünde bulundurularak verilmelidir (5).

İlk venöz tromboembolizm tanısı alan hastaların çoğu, en az üç ay antikoagölasyon almalıdır. Geçici risk faktörleri ortadan kaldırılan (izole cerrahi, hormon tedavisi) proksimal DVT hastalarında, semptomatik izole distal DVT'de, subsegmental veya rastlantısal pulmoner embolide (PE) veya kanama riskinin yüksek olduğu kabul edilen hastalarda antikoagölasyonun 3 ay süreyle uygulanması önerilir. Antikoagölasyon tedavi süresinin uzatılması rekürensleri azaltır, ancak öngörülemeyen kanama komplikasyon riskini artırır. Provoke edilmemiş proksimal DVT'si olan ve kanama riski düşük olan ilk VTE hastalarında 3-6 ay tedavi önerilmektedir (5,7).

Antikoagölanlar, tedavi sırasında, VTE rekürensini önlenmesinde oldukça etkilidir; ancak, tedavi kesildikten sonraki VTE rekürens riskini ortadan kaldırmaz (50). Bazı hasta popülasyonlarında antikoagölasyon tedavi süresi genişletilerek 6 aydan daha fazla uzatılabilir. Aktif kanserli olan ve kanama riski düşük olan DVT hastalarında genişletilmiş tedavi (3-6

aydan uzun süreli; ömür boyu veya kanser tedavi olana kadar) önerilmektedir (7). Altta yatan trombofili veya idyopatik proksimal DVT'lerde, mükerrer VTE'de, aktif kanser varlığında yüksek tekrarlama olasılığı olduğu için ciddi kanama riski yoksa genişletilmiş tedavi önerilmektedir (38). Gebelerde, antikoagülasyon tedavisine, doğumdan sonra en az 6 hafta ve toplam 3 ay süre boyunca devam edilmelidir (5,6).

Antikoagülan tedavi alan ilk VTE hastalarının %22,9'unda tedavi sonlandırıldıktan sonraki ortalama 50 aylık takiplerinde yeniden VTE görülmüştür (51). İlk semptomatik provoke edilmemiş DVT'si olan hastalar, provoke edilmemiş ilk PE'si olanlardan daha yüksek nüks riski altındadır (52).

Genişletilmiş tedavi alan DVT veya PE hastalarında, ilk 3 aydan sonra antikoagülan seçiminde değişiklik yapılması gerekmez (7). Tedavi sonunda antikoagülasyonun kesilmesinden önce, DVT'nin tekrarlama durumu karşılaştırmak için venöz USG yapılmalıdır (5).

Diğer Tedavi Yöntemleri

Kompresyon çorapları: Kompresyon çorapları DVT'de akut ve kronik semptomatik tedavide kullanılabilir (7). Diz altı kompresyon çorapları proksimal DVT nedeniyle belirgin semptomları olan hastalarda semptomların hafifletilmesinde faydalı olabilir (1). Bununla birlikte, Kahn ve ark. (53) çalışması, kompresyon çoraplarının post-trombotik sendrom gelişiminin engellenmesinde etkinliği olmadığını göstermiştir.

Vena cava filtresi: Vena cava filtresi, alt ekstremité kaynaklı olan pıhtıların mekanik olarak akciğer dolaşımına ulaşmasını önlemek için kullanılır. Mevcut kullanımdaki çoğu cihaz perkütan olarak yerleştirilir; birkaç hafta veya birkaç ay sonra alınabilir, gerekirse uzun süre yerinde bırakılabilir (38).

Potansiyel endikasyonları arasında; VTE ve antikoagülan tedaviye mutlak kontrendikasyon, yeterli ve uygun antikoagülasyona rağmen tekrarlayan PE ve yüksek VTE riski olan hastalarda primer profilaksi bulunur (6).

Inferior vena cava filtresi uygulaması antikoagülasyon mutlak kontrendike olan yeni tanı proksimal DVT hastalarında değerlendirilebilir. Antikoagülan tedavisi alabilen akut DVT hastaları için inferior vena cava filtresi önerilmez (5,7). Inferior vena cava filtresi uygulanması, PE riskini azaltırken, DVT riskini arttırmaktadır. Vena cava filtresi takılan ve takılmayan hastalar arasında mortalite ve PE ilişkili mortalite benzer oranlarda görülmüştür (54).

Tromboliz ve trombektomi: Akut alt ekstremitte DVT'si olan hastaların çoğunda, antikoagülan tedavi, trombolitik tedavinin (sistemik ve kateter-aracılı) ve trombektominin (cerrahi veya kateter-aracılı) rutin olarak gerekmeyeceği şekilde, tek başına yeterlidir. Tromboliz ve trombektomi genellikle phlegmasia cerulae dolens vakaları, masif ilio-femoral DVT hastaları veya terapötik antikoagülasyonun başarısız olduğu hastalar için uygulanır (45).

ESC kılavuzu, iyi fonksiyonel statü ve düşük kanama riski olan ve en az bir yıllık yaşam beklentisi olan hastalarda akut (14 gün içinde) ilio-femoral DVT için tromboliz ve trombektomi tedavisinin değerlendirilebileceğini belirtmektedir (5). Buna ek olarak, phlegmasia cerulea dolens gibi ağır klinik tablolarda da invaziv tedaviler önerilmektedir (38).

Tromboliz, damar içindeki pıhtıyı parçalamak için trombolitik bir ajanın (genellikle doku plazminojen aktivatörü) intravenöz kateter yardımıyla uygulanmasını içerir. Katater içinden trombüs içine doğrudan trombolitik uygulanması özellikle sistemik tromboliz uygulamasına nazaran daha az kanamaya neden olur ve daha etkilidir. Amaç, kronik venöz yetmezlik riskini azaltmak için damar açıklığını tekrar sağlamaktır. İnvazif bir prosedürdür. Riskleri içinde proksimal embolizasyon ile trombüsün kanaması ve ayrılmasını içerir (1).

Primer akut DVT'ye trombolitik tedavi veya trombektominin tek başına uygulanması önerilmemektedir (5). Sadece infüzyon ile katater aracılı trombolitik tedavi yerine mekanik trombektomi ve trombolitik tedavinin beraber uygulanması önerilir. Katater aracılı trombolitik tedavi (KATT) yöntemlerine ek; ultrasonografi ile hızlandırılmış katater yollu trombolitik tedavi ve farmako-mekanik trombektomi bulunmaktadır (38).

Erken tromboliz, PTS gelişiminin engellenmesine kısmen yardımcı olabilir. 209 hastanın değerlendirildiği Cavent çalışmasında, antikoagülasyon tedavi ile beraber trombektomi ve tromboliz uygulanan grupta; sadece antikoagülasyon tedavi alan gruba göre 2 yıl sonunda PTS gelişim riskinin %14,4 azaldığı, 5 yıl sonunda ise %28 azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, çalışmada katater aracılı tromboliz uygulanan veya uygulanmayan hastalar arasında uzun süreli yaşam kalitesi açısından bir fark bulunamamıştır (44).

Katater aracılı trombolitik tedavi kontrendikasyonları; aktif kanama eğilimi, iki ay içinde serebrovasküler olay, üç ay içinde intrakraniyal travma, intrakraniyal veya spinal cerrahi, on gün içinde gastrointestinal kanama öyküsünün bulunmasıdır (38).

Hastada DVT tedavisinde verilen antikoagülanların kontrendike olduğu ve trombolitik tedavinin uygulanmadığı durumlarda cerrahi trombektomi yapılabilir. Fakat ameliyat sonrası tekrarlayan trombozlar ve yüksek morbidite oranları nedeniyle yaygınlaşmamaktadır (38).

Özel Durumlar

Akut derin ven trombozu (DVT) olan özel hasta popülasyonlarında, tedavinin daha farklı bir şekilde yönetilmesi gerekir.

Kanserli hastalarda tedavi: Kanserli hastalarda, DVT tedavisi, tekrarlayan tromboz ve antikoagülanla ilişkili kanamanın daha yüksek olması nedeniyle yüksek morbidite ile ilişkilidir (5,6).

Kanserli hastalarda başlangıç tedavisi için DMAH önerilir. DMAH, en az 3-6 aya kadar kullanıldığında, VKA'ya nazaran VTE rekürensini önemli ölçüde azaltmaktadır. Akut VTE görülen kanser hastalarında da en az 3-6 ay süreyle DMAH kullanılması önerilmektedir. Düşük kanama riski olan ve gastrointestinal sistem harici kanser (kanama riski nedeniyle) eşlik eden VTE hastalarında hasta tercihi ve klinisyenin kararına göre rivaroxaban ve edoxaban, DMAH'a alternatif tedaviler olarak kullanılabilir (6).

3-6 ay tedavinin ardından, kanserli hastalarda yüksek VTE rekürens riski nedeniyle genişletilmiş tedavi verilmelidir. Antikoagülasyonun süresi, devam edilip edilmeyeceğinin kararı fayda-risk oranı, hastanın tolerasyonu, tercihleri ve kanser aktivitesi göz önünde bulundurularak verilmelidir (5).

Heparin kaynaklı trombositopeni öyküsü olan hastalarda fondaparinux ve böbrek yetmezliği olan hastalarda anfraksiyone heparin (UFH) geçerli alternatiflerdir. Vena cava filtresi ve tromboliz rutin önerilmez, seçili vakalarda değerlendirilebilir (5).

Gebelikte tedavi: DMAH'lar, akut DVT'li hamile kadınlarda başlangıç ve uzun süreli antikoagülasyon için tercih edilen ajanlardır (5). İntravenöz ve deri altı anfraksiyone heparinin (UFH) formları DMAH alternatiflerdir (55). Fondaparinux, oral faktör Xa ve direkt trombin inhibitörleri, akut DVT'li hamile kadınlarda yeterince test edilmemiştir ve bu nedenle uygulanmamalıdır (46). DMAH'a alerji veya DMAH ilişkili beklenmeyen sonuçlar olduğu durumlarda fondaparinux düşünülebilir; ancak DOAK'lar kontrendikedir (6,56).

DMAH'lar warfarin ile karşılaştırıldığında daha uygun bir güvenlik profiline sahiptir. Warfarin, plasenta engelini serbestçe aşar ve özellikle hamileliğin altıncı ile dokuzuncu haftaları arasında verildiğinde embriyopati yaratabilir. Antikoagülasyon tedavisine, doğumdan sonra en az 6 hafta ve toplam 3 ay süre boyunca devam edilmelidir (5,6).

Heparin ilişkili trombositopeni: Heparin ilişkili trombositopeni (HIT), anfraksiyone heparine veya daha az sıklıkta düşük molekül ağırlıklı heparine karşı son derece tehlikeli, ölümcül olabilen, immünolojik aracılı bir advers ilaç reaksiyonudur. Platelet faktörü-4 (PF4) ve heparin komplekslerine karşı antikorların neden olduğu protrombotik bir hastalıktır. Bu antikorlar trombosit yüzeyinde PF4-heparin komplekslerine bağlanır, trombositleri aktive ederek arteriyel ve venöz tromboza neden olur (57).

Heparin alan bir hastanın trombosit sayısında taban değerinin %50'sinden fazla bir azalma olduğunda, HIT'den şüphelenilmelidir. Klinik olarak HIT, intravenöz heparin uygulanmasından sonra akut sistemik reaksiyonlar veya heparin enjeksiyon bölgelerinde cilt lezyonları olarak ortaya çıkabilir (58).

DVT'li ve HIT tanısı olan hastalarda, tüm heparin formları kesilmelidir. Şüpheli veya kanıtlanmış HIT'i olanlarda antikoagülasyonu sağlamak için danaparoid, fondaparinux, bivalirudin ve argatroban gibi non-heparin antikoagülan ajanlar kullanılabilir. Kullanılan ajanların farklı endikasyonları olduğu göz önünde bulundurularak tedavi planlaması yapılmalıdır (59).

Phlegmasia cerulae dolens: Phlegmasia cerulea dolens (PCD), akut DVT'nin ağır bir klinik formudur. Derin venlerin tıkanıklığıyla beraber kollateral venlerin de tıkanmasıyla gelişir. Ani venöz hipertansiyon ile interstisyel boşluğa sıvı geçişi olur ve ekstremitelerde arteriollerin kollabe olmasıyla doku iskemisi gelişir. Şiddetli ağrı, şişlik, deride renk değişikliği ile seyreder, ilerleyerek doku nekrozu, bül formasyonu ve kompartman sendromu gelişebilir(60,61).

Vakaların %20-40'ında altta yatan bir malignite bulunur ve malignite varlığı da daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (62). PCD'de %12-50 oranında amputasyon oranları bildirilmiştir. Toplam mortalite %20-40 aralığındadır ve ölümlerin %30'u pulmoner emboli kaynaklıdır (60).

Antikoagülasyonun yetersiz kaldığı phlegmasia cerulae dolens ilişkili semptomatik DVT tedavisinde katater aracılı trombolitik tedavi gibi invaziv tedavi yöntemleri önerilmektedir (63).

Phlegmasia alba dolens: Phlegmasia alba dolens, kapiller ve arteriyel dolaşımında bozulma işaretlerinin görüldüğü akut DVT'nin klinik bir formudur. Derin venler tıkalıdır; ancak, kollateral venlerin açıklığı korunmuştur. Ekstremitte soğuklaşır, bacak rengi solar. Komşu arteriyel sistemde staz ve ilerleyen dönemde arteriyel tromboz da eşlik edebilir (60).

Phlegmasia alba dolens, cerulae dolense göre daha hafif bir formdur. PCD'den farklı olarak, amputasyon nadiren gereklidir. Bununla birlikte, phlegmasia alba dolens vakalarının %50-60'ında phlegmasia cerulea dolens gelişir (61).

Üst ekstremitte DVT: Primer aksillosubklavyen ven trombozun kliniği ilk olarak 1875'de Paget tarafından tanımlanmış; 1884'de Schroetter klinik sendromu aksiller ve subklavyen damarların trombozu ile ilişkilendirmiştir (64). Üst ekstremitte DVT, tüm derin ven tromboz vakalarının yaklaşık %4'ünü oluşturur (38), insidansı yılda 10.000'de 0,4-1 kişidir (65). Santral venöz kateter kullanımının artması, kardiyak pacemaker ve defibrilatörlerin yaygınlaşması nedeniyle vakalar daha yaygın hale gelmiştir (66).

Vakaların %20'sini anatomik varyasyonlar, efor ilişkili durumlar ve idiyopatik nedenler oluştururken, sekonder nedenler %80'ini kapsar; bunlar venöz kateter ve cihazlarla ilgili komplikasyonlar, kanser, gebelik ve kol / omuz cerrahisi veya travmasını içerir (65).

Üst ekstremitte DVT'de en sık görülen klinik tablo ağrı, şişlik ve cilt değişikliğidir. Genellikle aralıklı, pozisyonel venöz tıkanıklığı olan hastaların renk değişikliği ve şişlikleri, egzersizle veya kolda elevasyonla birlikte artış gösterir. Eğer akut tromboz varsa hastalar belirgin semptomatiktir; hastalarda ani başlayan şişlik, ağırlık hissi ve etkilenen ekstremitede kırmızımsı-mavi renk değişiklikleri gözlenir (38).

Venöz USG, tanı için ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MR venografi ve asendan venografi diğer tanı seçenekleri arasındadır (66). Üst ekstremitte DVT'nin komplikasyonları alt ekstremitte DVT'ninkine benzer ancak daha az sıklıkta görülür. Trombus ilerleyerek PTS'ye yol açabilir (65). Antikoagülasyon tedavi, alt ekstremitte DVT'ye benzerdir. Tromboliz rutin olarak önerilmemektedir. Seçilmiş vakalarda KATT uygulanabilir (5). Primer üst ekstremitte DVT'de gelişen trombozun tedavisinde altta yatan anatomik sorunun çözülmesi gerekir (38).

Diğer yerleşimli venöz trombozlar: Tromboz, merkezi sinir sistemi, karın veya karın içi organların damarları gibi farklı venöz bölgelerde nadir olarak görülebilir. Bu bölgelerdeki tromboz farklı provoke edici faktörlere sahiptir ve bazı durumlarda altta yatan diğer hastalıkların haberini verir. Farklı tedavi planları gerektirebilir (67).

Serebral ven trombozunun (CVT) en sık kliniği; şiddetli baş ağrıları, nöbetler, fokal nörolojik defisitler ve bilinç değişikliğidir. Splanknik ven trombozu ise, spesifik olmayan diğer karın semptomları olan veya olmayan ani karın ağrısı olarak ortaya çıkabilir. Sirotik hastalarda üst gastrointestinal kanama veya ani asit artışı, mezenterik ven trombozu olan hastalarda alt gastrointestinal kanama veya akut karın oluşabilir (5).

Komplikasyonlar

DVT'nin başlıca erken komplikasyonları, pıhtının yayılımı, akut pulmoner emboli (PE), majör kanama (antikoagülasyon kaynaklı) ve ölümü içerir. Geç komplikasyonlar, tekrarlayan pıhtı, post-trombotik (post flebit) sendromu ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu içerir (1,4).

VTE rekürensi: Antikoagülanlar, tedavi sırasında, VTE rekürensini önlenmesinde oldukça etkilidir; ancak, tedavi kesildikten sonraki VTE rekürens riskini ortadan kaldırmaz. Antikoagülan tedavi alan ilk VTE hastalarının %22,9'unda tedavi sonlandırıldıktan sonraki ortalama 50 aylık takiplerinde yeniden VTE görülmüştür (50,51).

VTE rekürens insidansı, ilk gerçekleşen olayın klinik şekline bağlı görünmemektedir. Geçirilmiş PE sonrası veya geçirilmiş proksimal DVT sonrası, VTE rekürens oranları benzerdir; ancak, VTE, geçirilmiş PE sonrası daha sık PE olarak, geçirilmiş DVT sonrası, daha sık DVT olarak tekrarlar. PE olmayan DVT hastalarında kısa dönem mortalite proksimal DVT'lerde distale oranla daha fazladır ve %2-5 arasında görülmüştür (68).

Terapötik dozda antikoagülan tedavi sırasında tekrarlayan VTE olağandışıdır ve bu durumda; olgunun gerçekten tekrarlayan bir VTE olup olmadığı, hastanın antikoagülan tedaviye uyumu ve alta yatan bir malignitenin değerlendirilmesi gerekmektedir (7).

DVT rekürensini risk faktörleri; proximal DVT, erkek cinsiyet, obezite, sıfır olmayan kan grubu, ileri yaş, erken PTS gelişimi, USG'de rezidüel ven tromboz varlığı, yüksek D-dimer değerleri olarak belirlenmiştir; kalıtsal trombofili'nin rolü tartışmalıdır (5).

DMAH dışı antikoagülan tedavi altında VTE rekürensi gelişmesi durumunda antikoagülan tedavinin en 1 ay süreyle geçici olarak DMAH'a geçilmesi önerilmiştir. DMAH tedavisi altında tekrarlayan VTE durumunda DMAH tedavi dozunun artırılması önerilir (7).

Antikoagülan ilişkili kanama: VKA'larla tedavi edilen hastalarda yıllık yaklaşık %3 majör kanama insidansı görülmüştür (69). Buna karşın, yapılan yeni çalışmalar antikoagülan tedavinin ilk 3-12 ayında DOAK'ların VKA'lara nazaran %40 oranında daha az kanamaya sebep olduğunu göstermiştir (70). Antikoagülan tedavinin ilk ayında majör kanama riski daha yüksektir ve daha sonra zamanla azalarak stabil kalır.

Antikoagülan tedavi alanlarda, majör kanama için risk faktörleri; ileri yaş (özellikle > 75 yaş), daha önce geçirilmiş kanama öyküsü (geri dönüşümlü veya tedavi edilebilir bir nedenle ilişkili değilse) veya anemi, aktif kanser, hemorajik veya iskemik inme öyküsü, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı, eşzamanlı antiplatelet tedavi veya nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçların kullanımı, diğer ciddi akut veya kronik hastalıklar ve antikoagülan ilaçların düzensiz kullanımı olarak belirlenebilir (6).

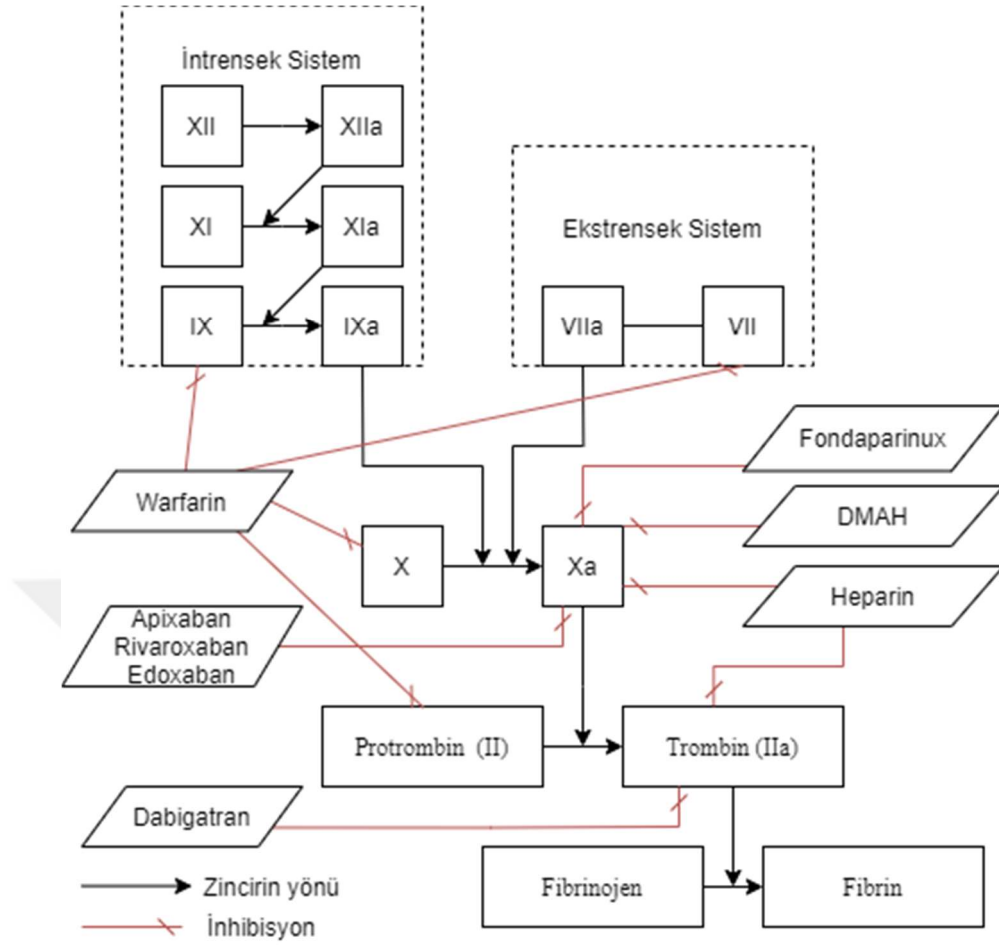
Post-trombotik sendrom: DVT'nin en sık uzun dönem komplikasyonu post-trombotik sendrom (PTS) gelişmesidir. PTS, proksimal DVT'den sonraki 2 yıl içinde hastaların %30-50'sinde meydana gelen bir kronik DVT komplikasyonudur (71).

Kronik DVT veya PTS'nin en önemli belirtisi; bacak şişliği ve çap farkıdır. Genellikle dizaltında olur ve ayak bileğinde en belirgindir. Zaman içinde yürümekle bacaklarda ağrı (venöz klodikasyon), yorgunluk ve şişkinlik hissedilir. Variköz dilatasyonlara kaşıntı eşlik eder. Ayakbileğinin özellikle iç kısmında hiperpigmentasyon, deride parlama incelme ve kılların dökülmesi görülür. En karakteristik ve kaçınılmaz bulgusu yıllar içinde ayak bileğinde venöz ülser oluşumudur (38).

Hastada antikoagülasyon, kompresyon çorabı ve yara bakımı gibi konvansiyonel seçeneklerle semptomlarda gerileme, yaşam kalitesinde artma ve venöz ülserde iyileşme sağlanamıyorsa post-trombotik venöz tıkanıklığın anatomik uzanımına göre venöz stentleme, endoflebotomi gibi yöntemler tedavi seçenekleri arasındadır (38).

ANTİKOAGÜLAN AJANLAR

Antikoagülanlar, koagülasyon zincirinin intrinsek, ekstrinsek veya ortak yollarına etki ederek etkilerini gösterirler. Antikoagülasyon tedavisinde kullanılan ilaçların koagülasyon zinciri faktörleri üzerine etkileri Şekil 1'de gösterilmiştir (4,72).



DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparinler. Bunlar arasında enoksaparin, dalteparin, bemiparin ve tinzaparin vardır.

Şekil 1. Antikoagülan tedavide kullanılan ilaçların koagülasyon zinciri üzerine etkileri

Tedavide kullanılacak ajanın kararı genellikle klinisyen deneyiminin yanı sıra kanama, hasta komorbiditeleri, tercihler, maliyet ve hastanın tedaviyi kullanım kolaylığına dayanarak verilir. Tedavide kullanılan ajanlar aşağıda verilmektedir.

Anfraksiyone Heparin (UFH)

Antitrombin III (AT3) peptidi birçok pıhtılaşma faktörünü inhibe eder. Anfraksiyone heparin (UFH); AT3'e bağlanır ve aktivitesini artırır, bu sayede faktör Xa ve IIa'yı inhibe eder. Buna ek olarak, faktör IXa, XIa ve XIIa üzerinde de inhibisyon etkisi vardır (59). Plazma yarı ömrü doza bağlı olarak 30 dakika ile üç saat arasında değişir. İntravenöz infüzyon veya subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır (72).

İntravenöz fraksiyone edilmemiş heparin (UFH), ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar ($CrCl < 30$ mL / dakika) ve akut antikoagülasyonun nötralize edilme olasılığının olduğu yüksek

kanama riskine sahip hastalar, hemodinamik instabil hastalar veya geniş pıhtı yükü olan (phlegmasia cerulæ dolens) hastalar için tercih edilir. Yarı ömrü kısadır ve protamin sülfat ile nötralize edilebilir (5).

Subkutan ve intravenöz (IV) UFH'nin tedavi dozu hastanın ağırlığına göre ayarlanır ve böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez. CHEST kılavuzu, IV heparinin dozunu, 80 U/kg bolus ve takiben 18 U/kg/saat infüzyon şeklinde önerir (59). UFH'nin en büyük dezavantajı laboratuvar izlemi gerektirmesi ve doz ayarının bireyler arası değişkenlik göstermesidir; aktif parsiyel tromboplastin zamanı aPTT, anti faktör Xa aktivitesi veya aktif pıhtılaşma süresi (ACT) ile takip edilir. aPTT değerinin kontrol aralığının 1,5-2,5 katı arasında olması hedeflenir(5).

Kanama dışında diğer bir yan etkisi heparine bağlı trombositopeniye (HIT) neden olabilmesidir. DVT'li ve HIT tanısı olan hastalarda, tüm heparin formları kesilmelidir (72).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)

Düşük molekül ağırlıklı heparinler de anfraksiyone heparinler gibi AT3'e bağlanır. Molekül ağırlıkları daha düşüktür ve faktör Xa'ya faktör IIa'dan daha yüksek oranda etki eder(59).

DMAH'ların yarılanma süreleri dozdan bağımsız ve UFH'ye nazaran 2-4 kat daha uzundur (72). Takipleri laboratuvar tetkiki gerektirmez. Kreatin klirensinin <30 ml/dk altında olduğu ileri kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında önerilmezler ve orta dönem KBY hastalarında doz ayarlaması gerektirir. Spesifik antidotları yoktur (55).

Düşük molekül ağırlıklı heparinler aktif kanserli hastalar, gebe hastalar ve oral terapi alamayan hastalar için DVT tedavisinde öncelikli tercih edilirler. Kronik karaciğer yetmezliğinde INR (international normalized ratio) yükselebileceğinden ve takibinin daha zor olması nedeniyle warfarin yerine DMAH'lar tercih edilirler. Uzun dönem tedavide warfarin, dabigatran veya edoxaban seçilecek hastalar için planlanan tedavi öncesinde verilen geçiş tedavisinde DMAH tercih edilir (7).

DMAH terapötik dozu etken maddede göre değişir. Doz temel olarak hastanın ağırlığına göre ayarlanır ve tümü ciltaltı uygulanır (55). Bazı DMAH'ların etken maddesine göre dozları:

- Enoksaparin: 1mg/kg günde iki doz
- Dalteparin: 200 ünite/kg günde tek doz
- Tinzaparin: 175 ünite/kg günde tek doz
- Bemiparin: 115 ünite/kg günde tek doz

olarak listelenmiştir (73,74).

Fondaparinux

Fondaparinux ciltaltı uygulanan sentetik bir pentasakkarittir ve antitrombin yoluyla dolaylı olarak etki ederek aktive faktör Xa'yı inhibe eder (1). Yarılanma süresi 15-20 saattir, günde tek doz uygulanabilir. Doz ayarlaması ve laboratuvar testleri gerektirmemektedir (72).

Yeni tanı almış gebe olmayan çoğu hasta için DMAH alternatifi bir antikoagülandır. İleri KBY hastalarında önerilmez. HIT'li ve HIT öyküsü olan hastalarda tercih edilirler. Spesifik antidotu yoktur (72).

Fondaparinux genellikle hasta ağırlığına göre günde bir kez 5 mg (<50 kg), 7.5 mg (50-100 kg) veya 10 mg (>100 kg) olarak uygulanır (56).

Warfarin

Vitamin K antagonisti (VKA) olan warfarin, K vitaminini yeniden etkinleştiren K vitamini epoksid redüktaz adı verilen bir enzimi bloke ederek koagülasyonu inhibe eder. Yeterli aktif K vitamininin olmaması; faktör II, VII, IX ve X'un sentezini azaltır. Warfarin, protein C ve protein S'i de daha düşük oranlarda inhibe eder (7).

Warfarin tedavisi, Faktör Xa ve doğrudan trombin inhibitörlerine ulaşamayan durumlarda veya KBY hastalarında öncelikli olarak tercih edilir. Gebelerde kullanımı önerilmez (7). Antifosfolipid sendromlu hastaların VTE tedavisinde diğer oral antikoagüller warfarin alternatifi kabul edilmez ve oral antikoagülan tedavisi olarak warfarin verilmesi önerilir (6).

Düzenli INR takibi gerektirir. VTE tedavisinde VKA alan hastaların hedef INR değeri 2,5'tur ve INR'nin 2-3 arası tutulması önerilir (7).

Warfarin tedavisinin ilk birkaç günü boyunca, protrombin süresinin (PT) uzaması kısa bir yarı ömre sahip olan faktör VII'nin azaldığını göstermektedir. Bu durum yeterli antikoagülasyonu temsil etmez, çünkü K vitaminine bağımlı diğer faktörler henüz yeterince azalmamıştır. Ek olarak, warfarin tedavisinin başlangıcından kısa bir süre sonra protein C ve S'nin azalması pıhtılaşmaya yatkınlığı artırarak tromboz olasılığını artırır. Warfarin tedavisi sırasında K vitaminine bağlı tüm faktörlerin (faktör II, VII, IX ve X) tükenmesi birkaç gün sürer, tercihen iki gün boyunca terapötik INR değeri sağlanmadan heparinin erken bırakılması tromboza karşı yetersiz koruma ile sonuçlanabilir (75).

Warfarin diğer oral antikoagülanlara nazaran daha ulaşılabilir antidotlara sahiptir. Kanama durumunda hastaya vitamin K analogları, taze donmuş plazma veya protrombin kompleks konsantreleri verilebilir (72).

Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar

Geleneksel antikoagülanların kullanım zorlukları yeni tedavi arayışlarını zorunlu kılmıştır. Yeni nesil oral antikoagülanların etkilerinin hızlı başlaması, monitorizasyon ihtiyacı gerektirmemesi, ilaç ve gıda etkileşimlerinin düşük olması en önemli avantajlarını oluşturmaktadır(76). Klinik kullanımları olan yeni nesil oral antikoagülanlar: faktör Xa inhibitörleri; apixaban, edoxaban, rivaroxaban ve direkt trombin inhibitörü; dabigatrandır(72). Bu ilaçlar spesifik pıhtılaşma faktörlerine doğrudan bağlanmaları nedeniyle terminolojide; doğrudan oral antikoagülan anlamına gelen “DOAK” olarak da tanımlanmıştır.

DOAK’ların parenteral ilaçlar ve vitamin K antagonistleri kadar etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Meta-analiz çalışmaları, DOAK ve konvansiyonel tedavi alan hastalarda benzer VTE nüks oranlarını (%2,0'a karşılık %2,2; rölatif risk 0,90) ve DOAK'lar ile tedavi edilen hastalarda majör kanama (rölatif risk 0,61), ölümcül kanama (rölatif risk 0,36), intrakraniyal kanama (rölatif risk 0,37) ve klinik olarak ilişkili majör olmayan kanamanın (rölatif risk 0,73) anlamlı olarak düşük olduğunu göstermiştir (5,77).

DVT tedavisinde; aktif kanser, kronik karaciğer yetmezliği veya kronik böbrek yetmezliği hastası olmayan, gebe olmayan ve hemodinamik stabil hastalarda öncelikli tercih edilirler (5,7). Yeni nesil oral antikoagülanların eliminasyon ömürleri DMAH ve heparinden uzundur. Kreatin klirensi 30 ml/dk olan KBY hastalarında veya hepatik fonksiyonu Child-Pugh sınıf B veya C olan kronik karaciğer hastalarında vücuttan atılımı uzayabilir. Renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalar, gebe veya emziren kadınlar, trombositopenisi olan hastalar, DOAK’ların Faz III çalışmalarının dışında bırakılmıştır. Aktif kanserli hastalar ise çalışmalara nadiren dahil edilmiştir. Bu nedenle bu olgularda kullanılması önerilmez (5). DOAK’lar, etkinliklerinin yeterince çalışmadığı ve kullanımlarının potansiyel trombolitik tedavi veya cerrahi embolektomi ile etkileşime girebileceği hemodinamik açıdan kararsız PE veya masif iliofemoral DVT'nin (örneğin, phlegmasia cerulea dolens) tedavisi için uygun değildir (46).

Takiplerinde rutin laboratuvar tahlilleri gerekmez. Bu ajanlar, oral alımdan sonraki birkaç saat içinde en üst düzey etkinliklerine ulaşırlar, uzun bir geçiş tedavisi süreci gerektirmezler. Bununla birlikte, bu ajanlardan biriyle tedavi kararı verilirken ilaç hemen elde edilemeyecekse, heparin ile antikoagülan tedavi ertelenmemelidir (5,7).

Genel olarak, DOAK’lar ile tedavi UFH infüzyonu durdurulduğunda veya bir sonraki terapötik DMAH yerine başlatılır. Faktör Xa ya da doğrudan trombin inhibitörleri, genellikle günde iki kez uygulanan subkutan DMAH tedavisinin son dozunu takip eden 6 ila 12 saat içinde veya günde tek doz tedaviler için son dozu takiben 12 ila 24 saat içinde verilir. Faktör Xa ve

direkt trombin inhibitörleri, intravenöz UFH infüzyonunun kesilmesinden hemen sonra alınabilir (75).

Faktör Xa İnhibitörleri

Faktör Xa inhibitörlerinin klinik kullanımda olanları apixaban, rivaroxaban ve edoxabandır. Bu ilaçlar doz bağımlı olarak faktör Xa'nın aktif bölgesine direkt bağlanır ve koagülasyon kaskadını inhibe ederler (78).

Rivaroxaban ve apixaban, akut tedavi dahil olmak üzere UFH veya DMAH verilmeden kullanılabilecek antikoagülan seçenekleridir. İlk antikoagülan tedavisinde tekbaşlarına kullanılabilirler (79,80). Edoxaban tedavisi alan hastalar içinse tedavi başlangıcından önceki 5-10 gün süresince parenteral antikoagülasyon tedavisi uygulanmalıdır (5).

Andexanat alfa, faktör Xa inhibitörlerine bağlı, yaşamı tehdit eden kontrolsüz kanamalarda faktör Xa inhibitörlerine direkt bağlayarak etkiyi geri çeviren bir tuzak proteindir(81).

Rivaroxaban: Oral yolla alındıktan 2-4 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. VTE tedavisinde, ilk üç hafta için rivaroxaban 15 mg günde iki kez kullanılır ve ardından 20 mg günde bir kez uzun süreli tedaviye geçilir. Terapotik doz aralığı kreatin klirensine göre ayarlanır. Kreatinin klirensi > 50 ml/dk olan hastalarda 20 mg/gün; kreatinin klirensi < 50ml/dk olan hastalarda 15 ml/gün dozu uygulanır (72).

Gebelikte kullanımıyla ilgili yeterli çalışma olmaması nedeniyle bu olgularda kullanılması önerilmez. Kanserle ilgili yeni yapılan çalışmalarda DMAH'e benzer sonuçlar bildirilmiştir (82).

Apixaban: Seçici ve geri dönüşümlü bir şekilde faktör Xa ve protrombinaz aktivitesini engeller (72). VTE tedavisinde ilk yedi gün 10 mg günde iki kez; uzun süreli tedavisinde 5 mg günde iki kez olarak önerilmektedir (5). Akut dönemde standart tedavi kadar etkin olduğu ve uzun süreli idame tedavisinde warfarine kıyasla daha az majör kanama yaptığı görülmüştür(80).

Kanserli hastalarda apixaban, tromboprofilaksiste çalışılmıştır; apixaban kullanan hastalarda plaseboya nazaran anlamlı olarak daha düşük VTE komplikasyonları; ancak, majör kanama olaylarında anlamlı şekilde risk artışı görülmüştür (83).

Edoxaban: Oral direkt faktör Xa inhibitörüdür. Eliminasyon yarı ömrü 8-10 saattir. Edoxaban, ilk 5-10 günlük parenteral antikoagülasyon tedavisinin ardından günde bir kez 60 mg (ve vücut ağırlığı 60 kg'ın altında olan hastalarda günde bir kez 30 mg) kullanılır (72).

Tekrarlayan VTE gelişme riski, warfarin ile karşılaştırılmış ve edoxaban grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Warfarinle benzer kanama komplikasyonuna sahip olduğu görülmüştür (84).

Direkt Trombin İnhibitörleri

Direk trombin inhibitörleri, trombinin dahili aktivitesini başka bir faktöre ihtiyaç duymadan engeller. Parenteral olarak kullanılan direkt trombin inhibitörleri; argatroban ve bivalirudindir. Klinik kullanımı olan oral direkt trombin inhibitörü dabigatrandır (72).

Dabigatran eteksilat: Oral direkt trombin inhibitörüdür. Alındıktan 1-2 saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşır ve yarılanma ömrü 12-17 saattir (72).

VTE profilaksi ve tedavisinde etkinliğinin warfarinle benzer özellikte olduğu ve majör kanama açısından warfarinden üstün olduğu gösterilmiştir. VTE'de dabigatran tedavisi başlanmadan önce tedavinin ilk 5-10 gününde parenteral antikoagülasyon kullanılması ve dabigatranın parenteral tedaviden sonra kullanılması önerilir. Günde iki kez 150 mg olarak kullanılır. Idarucizumab dabigatranın antidotudur ve klinik kullanımı mevcuttur (5).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu, 25/03/2019 tarihli TUTF-BAEK 2019/120 protokol kodlu araştırma başvurusu onayı (Ek-1) alındıktan sonra başlandı. Hastane otomasyonu sistemi epikrizlerinden alınan bilgilerin geriye dönük anonim veri olarak kullanılabilmesi için izin isteği, Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü'nün 79056779-600-E.325763 sayılı yazısı (Ek-2) ile alındı. Hasta bilgi formu (Ek-3)'de sunuldu.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde Ocak 2013- Mart 2018 tarihleri arasında derin ven trombozu (DVT) ön tanısıyla ilk kez değerlendirilen 1053 hastanın verileri, hastane otomasyon sistemi üzerinden incelendi. Araştırmaya alınan hastalar, hastane otomasyon sistemi üzerinden ICD-10 tanı kodları, epikriz ve ilaç raporları incelenerek dahil edildi.

Şikâyetlerinin başlamasından sonraki 1 hafta içinde başvuran ve uygulanan alt ekstremitte doppler USG'sinde venöz trombüs saptanarak derin ven trombozu tanısı alan 353 hasta tespit edildi. Tanı anında, 18 yaş altı hastalar, gebe hastalar, aktif kemoterapi veya radyoterapi alan onkoloji hastaları, hemogram parametlerini etkileyen primer hematolojik hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Dışlama kriterleri uygulandıktan sonra, Ocak 2013- Mart 2019 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından değerlendirilen, oral antikoagülan (apixaban, rivaroxaban veya warfarin) tedavi başlanan, 1 yıllık takipleri içinde en az iki veya daha fazla alt ekstremitte doppler USG ve biyokimyasal tetkik uygulanan takipli 109 hastanın verileri retrospektif incelendi.

DVT hastaları değerlendirilerek; yaş, cinsiyet, koroner arter hastalığı (KAH), diyabet, hipertansiyon (HT), serebrovasküler hastalık (SVH) öyküsü, operasyon öyküsü ve pulmoner emboli (PE) tarandı. Hastaların; DVT tedavisi amacıyla uygulanan oral antikoagülan ilaç

(apixaban, rivaroxaban, warfarin) tedavisi ve takiplerinde uygulanan doppler ultrasonografi (USG) tetkiklerindeki rekanalizasyon yanıtı ile trombüs yükü incelendi. Hastaların akut DVT tanısından itibaren bir yıllık takip süresince venöz tromboemboli (VTE) rekürensi ve venöz rekanalizasyon durumları değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların pulmoner emboli (PE) tanı verileri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından değerlendirilerek oluşturulan hasta kayıtlarından, venöz doppler USG'leri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı hasta raporlarından retrospektif incelendi.

Alt ekstremitte doppler USG raporlarındaki venöz trombüsün lokalizasyonu, Arnoldussen ve ark. (42) çalışmasında önerilen LET (lower extremity trombosis) sınıflamasına göre; ilio-femoral (LET sınıf III), femoro-popliteal (LET sınıf II) ve kalf venleri (LET sınıf I) olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Çalışmamızda, USG sonucuna göre saptanmış inferior vena kava trombüsü (LET sınıf IV) bulunmamaktadır.

Venöz rekanalizasyon durumları, takiplerinde uygulanan alt ekstremitte venöz doppler USG raporlarına göre, Jezovnik ve ark. (85) ile Zhang ve ark. (86) çalışmalarında olduğu gibi değerlendirildi. Gecikmiş rekanalizasyon (tam oklüzyon), vende doppler sinyali olmaması olarak; kısmi rekanalizasyon, normal veya azalmış doppler sinyali bulunan ve kısmen kompresyon uygulanabilen venöz segment olması olarak; tam rekanalizasyon, trombüsün çözünmesiyle damarın tam kompresyona izin vermesi olarak tanımlandı. Rekanalizasyon grubundaki hastalar ise, kısmi rekanalizasyon ve tam rekanalizasyon grubundaki hastaların toplamı olarak incelendi.

Hastaların venöz trombüs yükleri; Porter ve ark.'nın (87) çalışmasındaki trombüs skoru önerisi, Ramshorst ve ark. (88) çalışmasına benzer şekilde modifiye edilerek incelendi. Alt ekstremitte tibial-soleal venler, popliteal venler, common femoral veya superfisyal femoral ven, iliak ven ve kaval venlerin herbiri USG raporundaki trombüsün durumuna göre puanlandırıldı. Patent vene: 0 puan, oklüzyon olmayan ancak trombüs olan vene 1 puan ve trombüs ile oklüde olan vene 2 puan verildi. Böylece, her bir uzuv için trombüs yükü skoru maksimum 10 olacak şekilde hesaplandı.

Hastaların, DVT tanısı aldıkları ve sonraki 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay takiplerindeki; HCT, MPV, WBC, NEU, LYM, RDW, MCV, NLR, PLR, MPV/LYMR, MPV/PLTR değerleri retrospektif olarak otomasyon kayıtlarından alındı. HCT, hematokrit değerini; MPV, ortalama trombosit hacmini; WBC, beyaz kan hücre sayısını; NEU, nötrofil sayısını; LYM, lenfosit sayısını; RDW, kırmızı hücre dağılım genişliğini; MCV, ortalama korpusküler hacmini; NLR, nötrofil-lenfosit değerleri oranını; PLR, platelet-lenfosit değerleri oranını; MPV/LYMR, MPV-

lenfosit değerleri oranını; MPV/PLTR, MPV-platelet değerleri oranını ifade etmektedir. Hastaların takiplerindeki medyan hematolojik değerleri, her hasta ve her parametre için ayrı ayrı hesaplandı.

Akut DVT tanısını takiben, çalışmamızdaki 44 hasta günde iki kere apixaban 5 mg; 39 hasta günde bir kere rivaroxaban 20 mg almıştır. 26 hastaya, tedavideki ilk 5-7 gün düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) verilerek geçiş tedavisi uygulanmış daha sonra warfarin ile uzun dönem tedaviye devam edilmiştir. Bu hastalarda warfarin dozu, INR (international normalized ratio) değeri 2 ila 3 arası seviyede tutulması hedeflenerek ayarlanmıştır. Tüm hastalar en az 6 ay süreyle antikoagülan tedavi almıştır. Antikoagülan tedavi süresince venöz tromboemboli rekürensisi gelişen 7 hasta genişletilmiş dönem antikoagülan tedavi almıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından akut DVT atağından sonraki bir yıla kadar takip edilmiştir.

Verilerin Analizi

Verilerin analizi için SPSS v.22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ile ortanca, minimum-maksimum, kategorik değişkenlerde ise frekans ve (%) şeklinde gösterildi. Değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleriyle ve değişkenlerin homojenliği Levene varyans analizi ile sınıandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson Ki-kare testi ile; kategorik değişkenler ile nümerik değişkenler arasındaki ilişki ise iki alt gruba sahip değişkenler için parametrik testlerden Bağımsız Gruplarda T-Testi (Independent T-Test), iki alt gruptan fazla alt gruba sahip olan değişkenlerde ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki ilişki ise iki alt gruba sahip değişkenler için parametrik olmayan Mann Whitney-U testi, iki alt gruptan fazla alt gruba sahip olan değişkenlerde ise Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Anlamlı fark saptanan gruplar arasında asimptotik testler uygulandı. Parametrelerin ve anlamlılık seviyelerinin gösterilmesinde kutu grafiği (box-plot) kullanıldı. Sensivite ve spesifite hesaplanabilmesi için ROC eğrisi analizi uygulandı. Süre ilişkili gruplarda Kaplan-Meier sağ kalım analizi uygulandı ve değişkenler arasındaki ilişkiler Log-rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone-Ware ki-kare testleri değerlendirildi. Sürekli değişkenlerle sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında Pearson korelasyon ve Wilcoxon işaret testleri gerçekleştirildi. Anlamlılık değerlerine gereğinde Bonferroni düzeltmesi uygulanarak istatistikler tamamlandı. İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda, takiplerinde apixaban kullanan 44, rivaroxaban kullanan 39, warfarin kullanan 26 hasta olmak üzere toplam 109 hasta incelenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının cinsiyet, yaş, hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), diyabetes mellitus (DM), serebrovasküler hastalık (SVH), akut derin ven trombozunun akut pulmoner emboli ile görülmesi (DVT+PE), geçirilmiş operasyon öyküsüne göre dağılımı Tablo 4’de gösterilmiştir. Apixaban, rivaroxaban ve warfarin ilaç gruplarındaki hastalarda cinsiyet, HT, KAH, DM, SVH, PE, geçirilmiş operasyon öyküsü dağılımları arasında ilişki olup olmadığı Pearson Ki-kare testi ile sorgulanmıştır. Test sonuçlarına göre ilaç gruplarındaki hastaların cinsiyet, HT, KAH, DM, SVH, PE, geçirilmiş operasyon dağılımları arasında istatistiki açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır.

İlaç gruplarındaki hastaların yaşları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla, ilaçlar üç bağımsız gruptan oluşan kategorik değişken ve yaşlar sürekli nümerik değişken olduğu için Levene varyans testine göre ilaç grupları arasındaki varyansların homojen olduğu tespit edildikten sonra, ANOVA testi uygulanmıştır. Yaş ortalamalarının apixaban grubundaki hastalarda 57,59 ($\pm 17,23$), %95 güven aralığı [52,35-62,83]; rivaroxaban grubundaki hastalarda 60,18 ($\pm 15,25$), %95 güven aralığı [55,23-65,12]; warfarin grubundaki hastalarda 48,42 ($\pm 16,38$), %95 güven aralığı [41,80-55,04] yıl olduğu hesaplanmıştır. ANOVA testine göre çalışmamızdaki hastaların ilaç gruplarına göre yaş ortalamaları arasında %95 olasılıkla ($p=0,017$) anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4).

İlaç grupları arasındaki yaş ortalamalarının anlamlı bulunması sebebiyle post-hoc Bonferroni çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır. Bu testte, p değerinin üst sınırı üç ilaç grubu olduğundan $p < 0,05 / (n \cdot n(n-1)/2) = 0,017$; (n =ilaç grubu sayısı) şeklinde hesaplanmaktadır. İlaç gruplarının yaş dağılımları arasında post hoc çoklu karşılaştırma testleri uygulanmıştır.

Bonferroni çoklu karşılaştırma testinde, istatistiksel olarak, apixaban ile rivaroxaban ($p=1$) ve apixaban ile warfarin gruplarında ($p=0,076$) hastaların yaşlarının dağılımı arasında anlamlı fark bulunmazken, rivaroxaban ve warfarin gruplarında hastaların yaşlarının dağılımı arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,016$).

Tablo 4. İlaç gruplarının dağılımı

Değişken	Gruplar	Apixaban	Rivaroxaban	Warfarin	Toplam	p
Cinsiyet	Erkek	27	24	17	68	0,937
	Kadın	17	15	9	41	
Yaş	Ortalama	57,59	60,18	48,42	56,33	0,017
	± SS	(±17,235)	(±15,254)	(±16,386)	(±16,833)	
HT	Var	11	9	4	24	0,631
	Yok	33	30	22	85	
KAH	Var	3	3	2	8	0,985
	Yok	41	36	24	101	
DM	Var	5	7	1	13	0,226
	Yok	39	32	25	96	
SVH	Var	1	2	2	5	0,566
	Yok	43	37	24	104	
DVT+PE	Var	1	7	3	11	0,058
	Yok	43	32	23	98	
Geçirilmiş operasyon	Var	6	5	3	14	0,968
	Yok	38	34	23	95	

HT: Hipertansiyon, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **DM:** Diyabetes Mellitus, **SVH:** Serebrovasküler hastalık, **DVT+PE:** Derin ven trombozuna eşlik eden pulmoner emboli, **SS:** Standart sapma, **p:** Anlamlılık seviyesi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların bir yıllık takiplerinde, 21 (%19,30) hastada gecikmiş rekanalizasyon, 39 (%35,70) hastada kısmi rekanalizasyon, 49 (%44,90) hastada tam rekanalizasyon gelişmiştir. 7 (%6,42) hastada VTE rekürensisi gelişmiştir. 3 (%2,7) hastada her iki bacakta da DVT görülmüştür. Hastaların takiplerinde majör kanama görülmemiştir.

Warfarin grubundaki hastaların ortalama INR değerlerinin 2,5391 ($\pm 0,7005$), %95 güven aralığı [2,2561-2,8221] olduğu hesaplanmıştır. Warfarin grubundaki hastaların, tedavi aldıkları süredeki takiplerinde ortalama INR değerleri ve rekanalizasyon durumları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla, rekanalizasyon durumu üç bağımsız gruptan oluşan

kategorik değişken ve INR değeri nümerik değişken olduğu için Levene varyans testine göre rekanalizasyon durumları arasındaki varyansların homojen olduğu tespit edildikten sonra, ANOVA testi uygulanmıştır. ANOVA testine göre, çalışmamızdaki warfarin grubundaki hastaların rekanalizasyon durumuna göre tedavi aldıkları süredeki ortalama INR değerleri arasında anlamlı fark ($p=0,145>0,05$) bulunmamıştır. Warfarin kullanan hastaların bir yıl sonundaki rekanalizasyon durumlarına göre tedavi aldıkları süredeki INR değerlerinin dağılımı Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Warfarin kullanan hastaların bir yıl sonundaki rekanalizasyon durumlarına göre INR değerlerinin dağılımı

Rekanalizasyon Grupları	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart sapma	%95 güven aralığı	
				Alt	Üst
Gecikmiş Rekanalizasyon	4	3,0363	0,26961	2,6072	3,4653
Kısmi rekanalizasyon	14	2,3112	0,84078	1,8257	2,7966
Tam rekanalizasyon	8	2,6894	0,37139	2,3789	2,9999
Toplam	26	2,5391	0,70057	2,2561	2,8221

ANOVA testine göre $p: 0,145 > 0,05$

Çalışmamızda, toplam 52 ilio-femoral, 47 femoro-popliteal, 10 kalf venöz segment lokalizasyonlu DVT hastası incelenmiştir. DVT lokalizasyonunun ilaç gruplarına göre dağılımı, istatistiksel olarak Pearson Ki-kare testine göre ($p=0,182>0,05$) anlamlı bulunmamıştır. Sonuçlar Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. İlaç gruplarına göre DVT lokalizasyonunun dağılımı

İlaç Grupları	Kalf	Femoro-popliteal	Ilio-femoral	Toplam
Apixaban	6	20	18	44
Rivaroxaban	4	18	17	39
Warfarin	0	9	17	26
Toplam	10	47	52	109

Pearson Ki-kare testine göre $p: 0,182 > 0,05$

Çalışmamızda, ilaç gruplarındaki hastaların başlangıç trombüs yükleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla, ilaçlar üç bağımsız gruptan oluşan kategorik değişken ve trombüs yükleri ordinal değişken olduğu için Levene varyans testine göre ilaç grupları arasındaki varyansların homojen olduğu tespit edildikten sonra, ANOVA testi uygulanmıştır. Trombüs yüklerinin apixaban grubundaki hastalarda 3,5 ($\pm 2,454$), %95 güven aralığı [2,75-4,25]; rivaroxaban grubundaki hastalarda 3,33 ($\pm 1,991$), %95 güven aralığı [2,69-3,98]; warfarin grubundaki hastalarda 4,54 ($\pm 2,302$), %95 güven aralığı [3,61-5,47] olduğu hesaplanmıştır. ANOVA testine göre çalışmamızdaki hastaların ilaç gruplarına göre trombüs yükleri arasında istatistiksel olarak ($p=0,089 > 0,05$) anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 7. Trombüs yüklerinin ilaç gruplarına göre dağılımı

İlaç Grupları	Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	%95 güven aralığı		Alt	Üst
				Alt	Üst		
Apixaban	44	3,5	2,454	2,75	4,25	1	10
Rivaroxaban	39	3,33	1,991	2,69	3,98	1	8
Warfarin	26	4,54	2,302	3,61	5,47	1	12

ANOVA testine göre $p:0,089 > 0,05$

Bir yıl boyunca takip edilen hastalar, tedavi amacıyla aldıkları oral antikoagülana göre apixaban, rivaroxaban ve warfarin kullanan hastalar olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Rekanalizasyon kriteri, takip edilen hastaların 1., 3., 6., ve 12. aylarda uygulanan doppler USG (DUSG) sonuçlarına göre incelenmiştir. Çalışmamızdaki hastaların apixaban, rivaroxaban ve warfarin ilaç gruplarına göre bir yıl sonundaki DUSG rekanalizasyon yanıtlarının dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir. Rekanalizasyon yanıtlarının ilaç gruplarına göre dağılımının anlamlılık seviyesinin değerlendirilmesi için Pearson ki-kare testi uygulanmıştır. Apixaban grubunda 20 hastada (%45,5), rivaroxaban grubunda 21 hastada (%53,9), warfarin grubunda 8 (%30,8) hastada tam rekanalizasyon yanıtları görülmüştür. Ancak, ilaçlara göre rekanalizasyon yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,227 > 0,05$). Bu nedenle, ilaç grupları ve rekanalizasyon yanıtları kullanılarak sağ kalım analizleri uygulanmıştır.

Tablo 8. Rekanalizasyon yanıtlarının ilaç gruplarına göre dağılımı

İlaç grupları	Gecikmiş rekanalizasyon Hasta sayısı, %		Kısmi rekanalizasyon Hasta sayısı, %		Tam rekanalizasyon Hasta sayısı, %		Toplam Hasta sayısı, %	
Apixaban	9	%20,5	15	%34,0	20	%45,5	44	%100
Rivaroxaban	8	%20,5	10	%25,6	21	%53,9	39	%100
Warfarin	4	%15,4	14	%53,8	8	%30,8	26	%100
Tümü	21	%19,3	39	%35,8	49	%44,9	109	%100

Pearson ki-kare testine göre p: 0,227 > 0,05

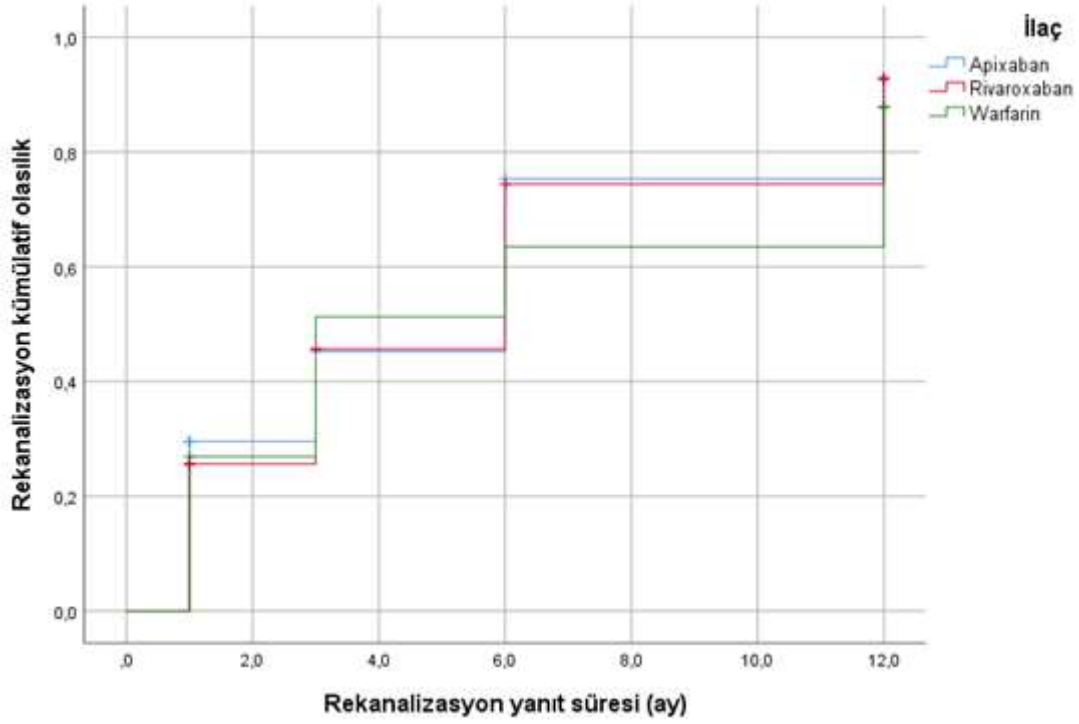
Sağ kalım analizleri ikili gruplar üzerinde uygulanabilmektedir. Bu nedenle rekanalizasyon yanıtları ikili gruplara ayrılarak rekanalize hastalar ve tam rekanalize hastalar olarak incelenmiştir. Rekanalize hastalar, bir yıllık takip süresinde DUSG raporlarında kısmi veya tam rekanalizasyon yanıtı alınan hastalar olarak; tam rekanalize hastalar, bir yıllık takip süresinde DUSG raporlarında tam rekanalizasyon gelişen hastalar olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızdaki tüm hastalar, takip süresince DUSG raporlarındaki yanıtların ilk görüldüğü ay temel alınarak, rekanalizasyon gelişen ve tam rekanalizasyon gelişen hastalar olmak üzere iki ayrı grupta değerlendirilmiştir. Rekanalizasyon gelişen ve tam rekanalizasyon gelişen hastaların ilaç gruplarına göre dağılımı Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Rekanalizasyon gelişen ve tam rekanalizasyon gelişen hastaların ilaç gruplarına göre dağılımı

	İlaçlar	Hasta sayısı	Yanıt Alınan Hasta sayısı, %		Yanıt Alınmayan Hasta sayısı, %	
Rekanalizasyon gelişen hastalar	Apixaban	44	35	%79,5	9	%20,5
	Rivaroxaban	39	31	%79,4	8	%20,6
	Warfarin	26	22	%84,6	4	%15,4
	Tümü	109	88	%80,7	21	%19,3
Tam rekanalizasyon gelişen hastalar	Apixaban	44	20	%45,5	24	%54,5
	Rivaroxaban	39	21	%53,9	18	%46,1
	Warfarin	26	8	%30,8	18	%69,2
	Tümü	109	49	%44,9	60	%55,1

İlaçların takip edilen hastalardaki rekanalizasyon etkilerini incelemek amacıyla ilk rekanalizasyon ve tam rekanalizasyon gelişim süresi dikkate alındığından Kaplan-Meier sağ kalım analizi uygulanmıştır. Veriler, Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalize Wilcoxon), Tarone-Ware kikare testleri ile değerlendirilmiştir.

İlaç gruplarına göre bir yıllık takip süresi dikkate alınarak rekanalizasyon gelişen hastalara uygulanan Kaplan-Meier sağ kalım analizinde; rekanalizasyon gelişme süresi, apixaban grubunda ortalama $5,533 \pm 0,667$ ay, %95 olasılıkla rekanalizasyon gelişme aralığı 4,224-6,841 ay; rivaroxaban grubunda ortalama $5,652 \pm 0,711$ ay, %95 olasılıkla rekanalizasyon gelişme aralığı 4,258-7,045 ay; warfarin grubunda ortalama $6,115 \pm 0,958$ ay, %95 olasılıkla rekanalizasyon görülme olasılığı 4,239-7,992 ay arasında hesaplanmıştır (Şekil 2, Tablo 10).



Şekil 2. İlaç gruplarının rekanalizasyon süresi ve olasılığı için Kaplan-Meier sağ kalım analizi

Tablo 10. İlaç gruplarına göre rekanalizasyon süreleri

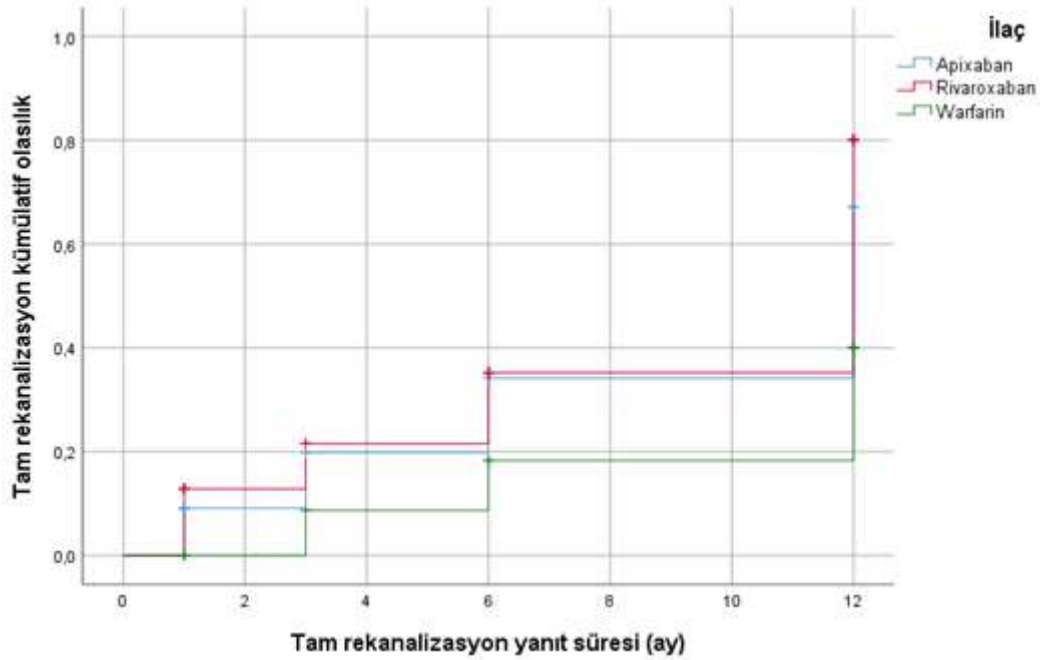
Rekanalizasyon süresi (ay)				
İlaç Grupları	Ortalama		%95 güven aralığı	
	Tahmini	Standart Sapma	Alt sınır	Üst sınır
Apixaban	5,533	0,667	4,224	6,841
Rivaroxaban	5,652	0,711	4,258	7,045
Warfarin	6,115	0,958	4,239	7,992
Toplam	5,732	0,433	4,884	6,58

İlaç gruplarına göre rekanalizasyon süreleri arasında ilişkiyi istatistiksel olarak saptamak için Kaplan-Meier sağ kalım analizinde Ki-kare Log Rank (Mantel-Cox) ($p=0,835$), Breslow (Generalize Wilcoxon) ($p=0,944$), Tarone-Ware ($p=0,905$) testleri uygulanmıştır. İlaç gruplarına göre rekanalizasyon süreleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. İlaç gruplarına göre rekanalizasyon anlamlılık seviyeleri

Rekanalize hastaların karşılaştırılması			
Testler	Ki-kare	Serbestlik derecesi (df)	Anlamlılık seviyesi (p)
Log Rank (Mantel-Cox)	0,361	2	0,835
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,115	2	0,944
Tarone-Ware	0,199	2	0,905

İlaç gruplarına göre bir yıllık takip süresi dikkate alınarak tam rekanalizasyon gelişen hastalara uygulanan Kaplan-Meier sağ kalım analizinde; tam rekanalizasyon gelişme süresi, apixaban grubunda ortalama $9,178 \pm 0,674$ ay, %95 olasılıkla tam rekanalizasyon gelişme aralığı 7,856-10,500 ay; rivaroxaban grubunda ortalama $8,986 \pm 0,741$ ay, %95 olasılıkla tam rekanalizasyon gelişme aralığı 7,534-10,439 ay; warfarin grubunda ortalama $10,641 \pm 0,668$ ay, %95 olasılıkla tam rekanalizasyon görülme olasılığı 9,318-11,964 ay arasında olarak hesaplanmıştır (Şekil 3, Tablo 12).



Şekil 3. İlaç gruplarının tam rekanalizasyon süresi ve olasılığı için Kaplan-Meier sağ kalım analizi

Tablo 12. İlaç gruplarının tam rekanalizasyon süreleri

Tam rekanalizasyon süresi (ay)				
İlaç Grupları	Ortalama		%95 güven aralığı	
	Tahmini	Std. Sapma	Alt sınır	Üst sınır
Apixaban	9,178	0,674	7,856	10,500
Rivaroxaban	8,986	0,741	7,534	10,439
Warfarin	10,641	0,668	9,331	11,950
Toplam	9,462	0,408	8,661	10,263

İlaç gruplarına göre tam rekanalizasyon süreleri arasındaki anlamlılığı istatistiksel olarak saptamak için Kaplan-Meier sağ kalım analizinde Ki-kare Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone-Ware testleri uygulanmıştır. İlaç gruplarına göre tam rekanalizasyon süreleri arasında Log Rank (Mantel-Cox) testine göre $p=0,040<0,05$ anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. İlaç gruplarına göre tam rekanalizasyon anlamlılık seviyeleri

Tam rekanalize hastaların karşılaştırılması			
Testler	Ki-kare	Serbestlik derecesi (df)	Anlamlılık seviyesi (p)
Log Rank (Mantel-Cox)	6,437	2	0,040
Breslow (Generalized Wilcoxon)	5,340	2	0,069
Tarone-Ware	5,919	2	0,052

İlaç gruplarına göre tam rekanalizasyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olduğundan ilaç grupları çiftli karşılaştırma testler ile sınanmıştır. Çalışmamızda değerlendirilen rivaroxaban ile warfarin ilaç gruplarındaki tam rekanalizasyon süreleri arasında Log Rank, Breslow, Tarone-Ware testlerine göre anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 14).

Tablo 14. İlaç gruplarına göre tam rekanalizasyon süreleri arasında çiftli karşılaştırma testleri

Testler	İlaç Grupları	Apixaban		Rivaroxaban		Warfarin	
		Ki-kare	p	Ki-kare	p	Ki-kare	p
Log Rank (Mantel-Cox)	Apixaban			0,417	0,519	3,601	0,058
	Rivaroxaban	0,417	0,519			6,381	0,012
	Warfarin	3,601	0,058	6,381	0,012		
Breslow (Generalized Wilcoxon)	Apixaban			0,23	0,632	3,489	0,062
	Rivaroxaban	0,230	0,632			5,452	0,020
	Warfarin	3,489	0,062	5,452	0,020		
Tarone-Ware	Apixaban			0,300	0,584	3,587	0,058
	Rivaroxaban	0,300	0,584			5,956	0,015
	Warfarin	3,587	0,058	5,956	0,015		

p: Anlamlılık Seviyesi <0,05

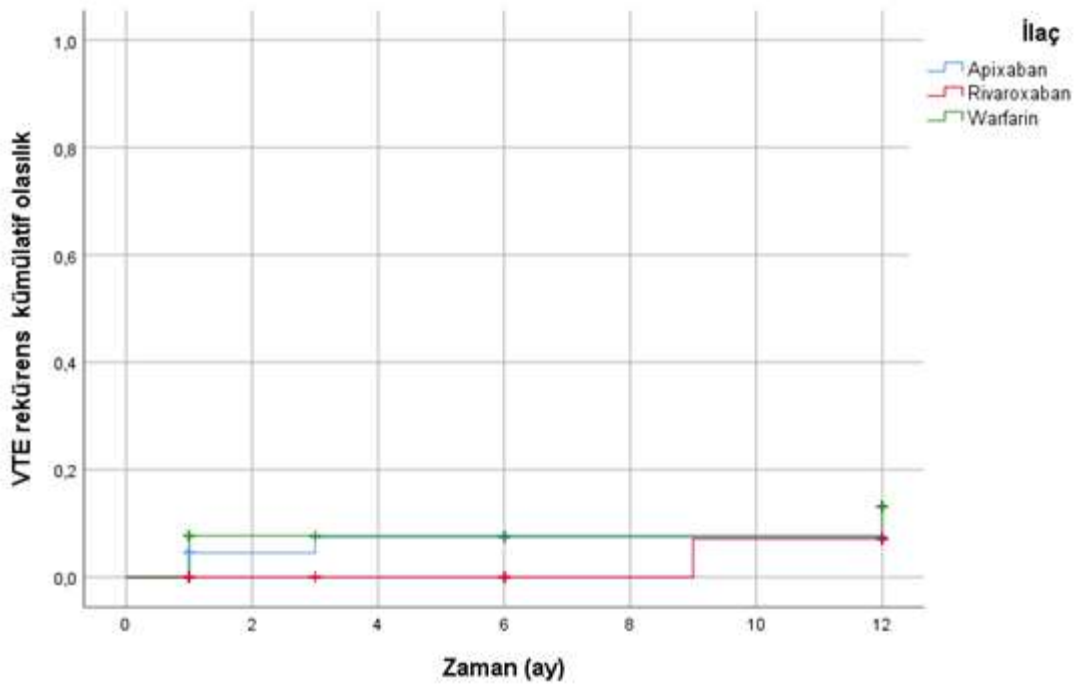
Hastaların yaşlarının ilaç gruplarına göre dağılımları arasında Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ile anlamlı fark bulunmuş olduğundan, Kaplan Meier sağ kalım analizindeki istatistiksel sonuçlara ilaç grupları arasındaki yaş farkının etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla Cox regresyon testi uygulanmıştır.

Cox regresyon testinde, ilaç gruplarındaki hastaların yaşının, rekanalizasyon üzerindeki etkisi Exp (B)= 1,001; p=0,834; %95 olasılıkla: 0,989-1,014 ve tam rekanalizasyon üzerindeki etkisi Exp (B)= 1,002; p=0,779; %95 olasılıkla: 0,985-1,020 olarak bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15. Cox regresyon testine göre ilaç gruplarındaki hastaların yaşının, rekanalizasyon ve tam rekanalizasyona etkisi

İkili Gruplar	Anlamlılık seviyesi (p)	Exp(B) (OR)	%95 OR güven aralığı	
			Alt	Üst
Yaş ve rekanalizasyon	0,834	1,001	0,989	1,014
Yaş ve tam rekanalizasyon	0,779	1,002	0,985	1,020

Çalışmamızda bir yıllık takip süresinde apixaban grubunda 3 hastada, rivaroxaban grubunda 1 hastada warfarin grubunda 3 hastada venöz tromboemboli rekürensisi gelişmiştir. İlaç grupları arasında venöz tromboemboli gelişme olasılığı Kaplan-Meier sağ kalım analizi ile değerlendirilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. İlaç gruplarına göre VTE rekürens süresi ve olasılığı için Kaplan-Meier sağ kalım analizi

İlaç gruplarına göre VTE rekürensisi arasında ilişkinin istatistiksel olarak saptanması için Kaplan-Meier sağ kalım analizinde Ki-kare Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalize Wilcoxon), Tarone-Ware testleri uygulanmıştır. İlaç gruplarına göre VTE rekürensisi arasında Log Rank (Mantel- Cox) testine göre $p=0,479>0,05$; Breslow (Generalize Wilcoxon) testine

göre $p=0,314>0,05$; Tarone-Ware testine göre $p=0,375>0,05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

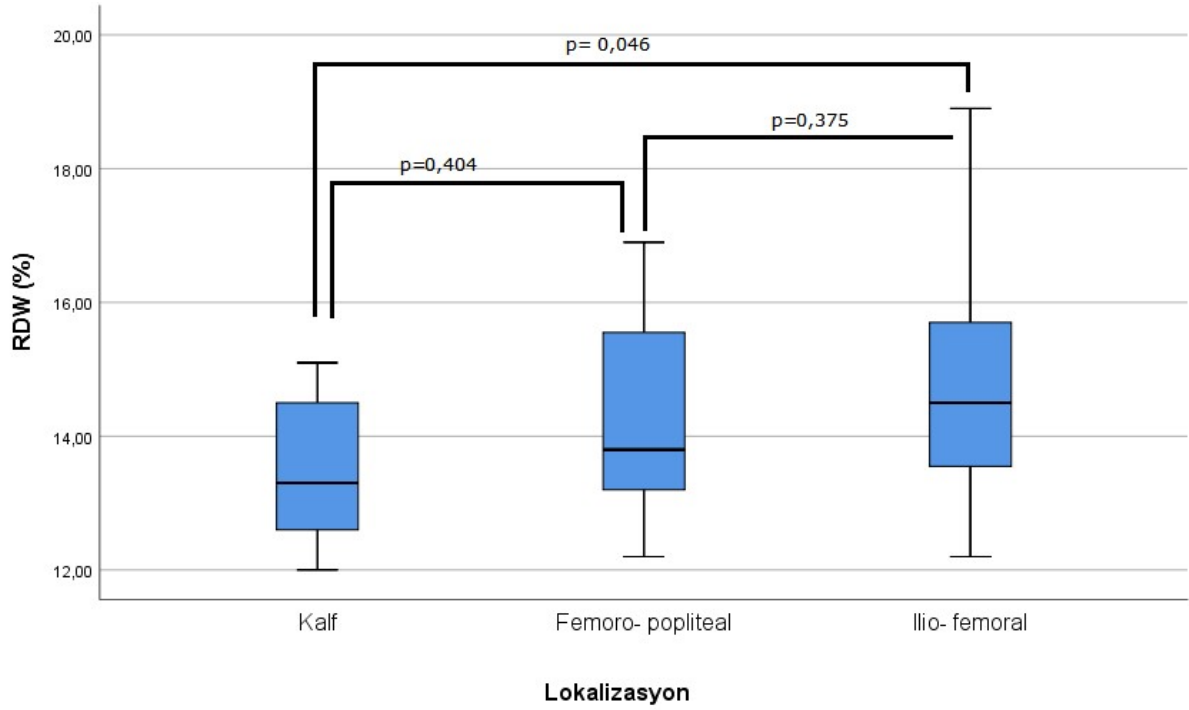
Çalışmamızda, apixaban, rivaroxaban ve warfarin kullanan hastalarda, VTE rekürensi ve DUSG takiplerinde gözlenen ilk rekanalizasyon gelişim süresi arasında anlamlı fark olmadığı görülmüş, sadece rivaroxaban ve warfarin kullanan hastalar arasında tam rekanalizasyon gelişim süresinde anlamlı fark olduğu görülmüştür.

Akut DVT hastaları, ilk başvuru anında uygulanan DUSG sonuçlarına göre; kalf, femoro-popliteal, ilio-femoral DVT olmak üzere üç gruba ayrılarak incelenmiştir (42). Kalf grubunda 10 hasta, femoro-popliteal grupta 47 hasta, ilio-femoral grupta 52 hasta bulunmaktadır. Hastaların başvuru anında tetkik edilen akut hematolojik parametrelerinin dağılımı DVT lokalizasyonuna göre Tablo 16'da gösterilmiştir. Lokalizasyonlar ile hematolojik parametrelerin dağılımının anlamlılık seviyelerini istatistiksel olarak belirlemek için Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Lokalizasyona (Kalf, femoro-popliteal, ilio-femoral DVT) göre HCT, MCV, PLT, MPV, WBC, NEU, LYM, NLR, PLR, MPV/LYMR ve MPV/PLTR parametrelerinin dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış; ancak, lokalizasyon ile RDW değerleri arasında anlamlı fark ($p=0,035$) bulunmuştur. Bu anlamlı farkın DVT lokalizasyon grupları arasındaki ikili ilişkisinin belirlenmesi için asimptotik iki yönlü testler uygulanmıştır. Anlamlılık değerlerine, çoklu testler için Bonferroni düzeltmesi uygulanarak $p<0,05$ kabul edilmiştir. RDW değerlerine göre kalf ile ilio-femoral DVT grupları arasında anlamlı fark ($p=0,046$) bulunurken; kalf ile femoro-popliteal ve femoro-popliteal ile ilio-femoral DVT grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. ($p=0,404$; $p=0,375$). RDW değerlerine göre gruplar arasında ikili karşılaştırma grafikleri ve anlamlılık seviyeleri Şekil 5'de kutu grafiği (box-plot) kullanılarak gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastaların ilk başvuru sırasındaki hematolojik parametrelerinin akut DVT lokalizasyonuna göre dağılımı

İlk Hematolojik Parametreler	Kalf Ortalama $\pm$ standart sapma	Femoro-popliteal Ortalama $\pm$ standart sapma	Ilio-femoral Ortalama $\pm$ standart sapma	Toplam Ortalama $\pm$ standart sapma	Anlamlılık seviyesi (p)
HCT, (%)	39,50 $\pm$ 4,10	38,05 $\pm$ 5,63	36,88 $\pm$ 5,58	37,62 $\pm$ 5,49	0,259
MCV, (fL)	86,57 $\pm$ 5,35	85,90 $\pm$ 10,56	85,51 $\pm$ 6,94	85,77 $\pm$ 8,50	0,393
RDW, (%)	13,53 $\pm$ 1,04	14,69 $\pm$ 2,77	14,952 $\pm$ 1,98	14,70 $\pm$ 2,31	0,035
PLT, (10⁹/L)	245,1 $\pm$ 54,0	245,2 $\pm$ 111,7	245,3 $\pm$ 102,6	245,2 $\pm$ 102,6	0,894
MPV, (fL)	9,14 $\pm$ 1,46	9,02 $\pm$ 1,30	8,98 $\pm$ 1,41	9,01 $\pm$ 1,36	1
WBC, (10⁹/L)	8,89 $\pm$ 3,48	9,10 $\pm$ 2,48	9,03 $\pm$ 3,27	9,05 $\pm$ 2,96	0,816
NEU, (10⁹/L)	5,96 $\pm$ 3,40	6,22 $\pm$ 2,11	6,10 $\pm$ 2,76	6,14 $\pm$ 2,54	0,627
LYM, (10⁹/L)	2,03 $\pm$ 0,61	1,88 $\pm$ 0,72	1,93 $\pm$ 0,90	1,92 $\pm$ 0,80	0,753
NLR	3,18 $\pm$ 2,27	3,96 $\pm$ 2,75	3,78 $\pm$ 2,53	3,81 $\pm$ 2,59	0,428
PLR	133,8 $\pm$ 58,7	159,8 $\pm$ 130,3	147,3 $\pm$ 78,5	151,3 $\pm$ 101,7	0,793
MPV/LYMR	4,84 $\pm$ 1,43	5,72 $\pm$ 3,07	5,75 $\pm$ 3,22	5,66 $\pm$ 3,03	0,806
MPV/PLTR	0,0393 $\pm$ 0,0114	0,0409 $\pm$ 0,0135	0,0438 $\pm$ 0,0227	0,0422 $\pm$ 0,0184	0,954

HCT: Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği, **PLT:** Platelet, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **NEU:** Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **NLR:** Nörofilin lenfosit oranı, **PLR:** Plateletin lenfosit oranı, **MPV/LYMR:** Ortalama trombosit hacminin lenfosit oranı, **MPV/PLTR:** Ortalama trombosit hacminin platelete oranı.



Şekil 5. Akut DVT lokalizasyonuna göre RDW değerlerinin karşılaştırmasını gösteren kutu grafiği (box-plot) ve anlamlılık seviyeleri

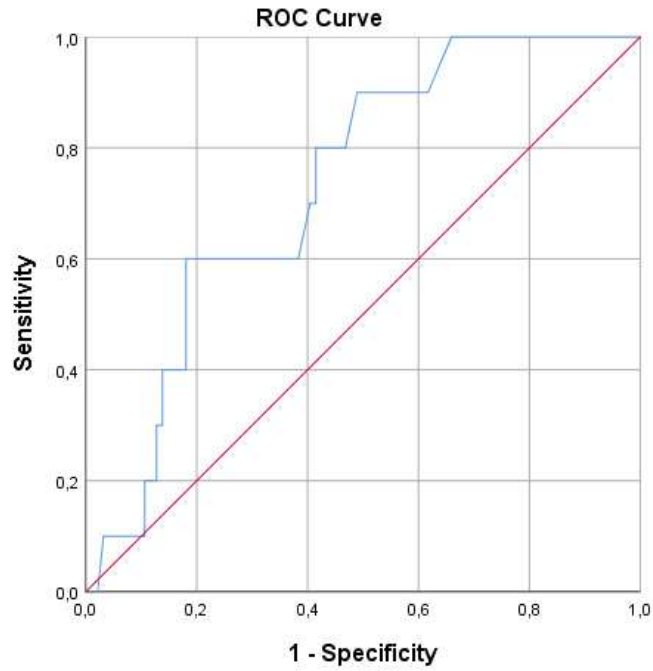
Akut DVT hastaları, ilk başvuru anında DVT tanısına PE'nin eşlik edip etmemesine göre; izole DVT ve DVT'ye eşlik eden PE (DVT+PE) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmiştir. İzole DVT grubunda 98 hasta, DVT+PE grubunda 11 hasta bulunmaktadır. Hastaların başvuru anında tetkik edilen akut hematolojik parametrelerinin dağılımı akut PE'nin DVT'ye eşlik edip etmediği durumlara göre Tablo 17'de gösterilmiştir. Akut DVT'ye akut PE'nin eşlik ettiği ve etmediği durumlar ile hematolojik parametrelerin dağılımının anlamlılık seviyelerini istatistiksel olarak belirlemek için Mann Whitney-U testi uygulanmıştır. HCT, RDW, PLT, MPV, WBC, NEU, LYM, NLR, PLR, MPV/LYMR ve MPV/PLTR parametrelerine göre izole DVT ile DVT+PE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış; ancak, MCV değerlerine göre izole DVT ile DVT+PE grupları arasında anlamlı fark ($p=0,016$) bulunmuştur.

Tablo 17. İlk başvuru anındaki hematolojik parametrelerin akut DVT ve akut DVT'ye eşlik eden akut PE görülen hastalarda dağılımı

İlk Hematolojik Parametreler	İzole DVT Ortalama $\pm$ standart sapma	DVT + PE Ortalama $\pm$ standart sapma	Toplam Ortalama $\pm$ standart sapma	Anlamlılık seviyesi (p)
HCT, (%)	37,58 $\pm$ 5,51	37,98 $\pm$ 5,56	37,62 $\pm$ 5,49	0,608
MCV, (fL)	85,31 $\pm$ 8,75	90,10 $\pm$ 3,61	85,77 $\pm$ 8,50	0,016
RDW, (%)	14,78 $\pm$ 2,39	13,99 $\pm$ 1,03	14,70 $\pm$ 2,31	0,441
PLT, (10⁹/L)	248,7 $\pm$ 107,0	213,0 $\pm$ 31,39	245,2 $\pm$ 102,6	0,242
MPV, (fL)	9,08 $\pm$ 1,27	8,34 $\pm$ 2,00	9,01 $\pm$ 1,36	0,172
WBC, (10⁹/L)	8,98 $\pm$ 2,99	9,67 $\pm$ 2,61	9,05 $\pm$ 2,96	0,397
NEU, (10⁹/L)	6,03 $\pm$ 2,51	7,17 $\pm$ 2,68	6,14 $\pm$ 2,54	0,215
LYM, (10⁹/L)	1,94 $\pm$ 0,82	1,68 $\pm$ 0,53	1,92 $\pm$ 0,80	0,384
NLR	3,68 $\pm$ 2,50	5,03 $\pm$ 3,17	3,81 $\pm$ 2,59	0,138
PLR	152,8 $\pm$ 106,0	137,2 $\pm$ 46,4	151,3 $\pm$ 101,7	0,902
MPV/LYMR	5,68 $\pm$ 3,13	5,45 $\pm$ 2,07	5,66 $\pm$ 3,03	0,643
MPV/PLTR	0,0424 $\pm$ 0,0191	0,0399 $\pm$ 0,0108	0,0422 $\pm$ 0,0184	0,894

DVT: Derin ven trombozu, **PE:** Pulmoner emboli, **HCT:** Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği, **PLT:** Platelet, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **NEU:** Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **NLR:** Nörofilin lenfosit oranı, **PLR:** Plateletin lenfosit oranı, **MPV/LYMR:** Ortalama trombosit hacminin lenfosit oranı, **MPV/PLTR:** Ortalama trombosit hacminin platelet oranı.

Akut DVT ile beraber görülen akut PE'nin tahmininde MCV'nin en iyi kesim (cut-off) değerini bulmak için ROC eğrisi analizi yapıldı. Eğri altında kalan alan (AUC): 0,731; %95 güven aralığında 0,598-0,865; p=0,016<0,05 saptandı. MCV>90,35 için duyarlılık (sensitivite) %60 ve özgüllük (spesifite) %81,9 olarak belirlendi. Belirlenen eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,731 olup, genelde bir markır için minimum beklenen değer 0,7'dir. MCV değerleri DVT'li hastalarda beraber görülen PE'yi göstermesi bakımından faydalı bir sonuç vermektedir (Şekil 6).



Şekil 6. Akut DVT'li hastalardaki akut PE'nin tanısında MCV değerinin ROC eğrisi analizi

DVT hastaları, bir yıllık takipleri süresinde rekürens gelişip gelişmemesine göre iki gruba ayrılarak incelenmiştir. VTE rekürensi gelişen hastalar tüm DVT ve PE rekürensi gelişen hastaların toplamı olarak değerlendirilmiştir. VTE rekürensi gelişen 7 hasta, gelişmeyen 102 hasta mevcuttur. Hastaların başvuru anında tetkik edilen akut hematolojik parametrelerinin dağılımı bir yıllık takiplerinde rekürens gelişen ve gelişmeyen durumlara göre Tablo 18'de gösterilmiştir. VTE rekürensini geliştiği ve gelişmediği durumlar ile hematolojik parametrelerin dağılımının anlamlılık seviyelerini istatistiksel olarak belirlemek için Mann Whitney-U testi uygulanmıştır. HCT, MCV, RDW, PLT, MPV, WBC, NEU, LYM, NLR, PLR, MPV/LYMR ve MPV/PLTR parametrelerine göre VTE rekürensi yok ile VTE rekürensi var grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 18. VTE rekürensine göre hastaların ilk başvuru anındaki hematolojik parametrelerinin dağılımı

İlk Hematolojik Parametreler	VTE rekürens yok Ortalama $\pm$ standart sapma	VTE rekürens var Ortalama $\pm$ standart sapma	Toplam Ortalama $\pm$ standart sapma	Anlamlılık seviyesi (p)
HCT, (%)	37,50 $\pm$ 5,23	39,28 $\pm$ 8,80	37,62 $\pm$ 5,49	0,437
MCV, (fL)	85,76 $\pm$ 8,63	85,85 $\pm$ 6,99	85,77 $\pm$ 8,50	0,755
RDW, (%)	14,69 $\pm$ 2,32	15,08 $\pm$ 2,40	14,70 $\pm$ 2,31	0,521
PLT, (10⁹/L)	245,3 $\pm$ 97,4	244,5 $\pm$ 169,6	245,2 $\pm$ 102,6	0,294
MPV, (fL)	9,05 $\pm$ 1,36	8,43 $\pm$ 1,20	9,01 $\pm$ 1,36	0,247
WBC, (10⁹/L)	9,00 $\pm$ 2,96	9,69 $\pm$ 3,03	9,05 $\pm$ 2,96	0,589
NEU, (10⁹/L)	6,11 $\pm$ 2,53	6,46 $\pm$ 2,78	6,14 $\pm$ 2,54	0,805
LYM, (10⁹/L)	1,90 $\pm$ 0,82	2,11 $\pm$ 0,45	1,92 $\pm$ 0,80	0,343
NLR	3,85 $\pm$ 2,64	3,21 $\pm$ 1,73	3,81 $\pm$ 2,59	0,581
PLR	153,3 $\pm$ 102,0	124,9 $\pm$ 100,5	151,3 $\pm$ 101,7	0,153
MPV/LYMR	5,77 $\pm$ 3,10	4,16 $\pm$ 1,15	5,66 $\pm$ 3,03	0,141
MPV/PLTR	0,0418 $\pm$ 0,0179	0,0471 $\pm$ 0,0422	0,0422 $\pm$ 0,0184	0,447

HCT: Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği, **PLT:** Platelet, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **NEU:** Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **NLR:** Nörofilin lenfosit oranı, **PLR:** Plateletin lenfosit oranı, **MPV/LYMR:** Ortalama trombosit hacminin lenfosit oranı, **MPV/PLTR:** Ortalama trombosit hacminin platelete oranı.

DVT hastaları, bir yıllık takipleri süresinde venöz rekanalizasyon gelişip gelişmemesine göre gecikmiş rekanalizasyon (rekanalizasyon gelişmemiş), kısmi rekanalizasyon, tam rekanalizasyon olmak üzere üç gruba ayrılarak incelenmiştir. Hastaların başvuru anında tetkik edilen akut hematolojik parametrelerinin dağılımı bir yıllık takipleri süresinde gelişen ve gelişmeyen durumlara göre Tablo 19’da gösterilmiştir. Rekanalizasyon durumu grupları ile hematolojik parametrelerin dağılımının anlamlılık seviyelerini istatistiksel olarak belirlemek için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. HCT, MCV, RDW, PLT, MPV, WBC, NEU, LYM, NLR, PLR, MPV/LYMR ve MPV/PLTR parametrelerine göre gecikmiş rekanalizasyon, kısmi rekanalizasyon ve tam rekanalizasyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 19. Hastaların ilk başvuru anındaki hematolojik parametrelerinin 12. ay sonundaki rekanalizasyon durumlarına göre dağılımı

İlk Hematolojik Parametreler	Gecikmiş rekanalizasyon Ortalama $\pm$ standart sapma	Kısmi rekanalizasyon Ortalama $\pm$ standart sapma	Tam rekanalizasyon Ortalama $\pm$ standart sapma	Toplam Ortalama $\pm$ standart sapma	p
HCT, (%)	38,21 $\pm$ 5,38	38,52 $\pm$ 5,86	36,64 $\pm$ 5,19	37,62 $\pm$ 5,49	0,209
MCV, (fL)	83,09 $\pm$ 14,86	86,78 $\pm$ 5,96	86,18 $\pm$ 5,86	85,77 $\pm$ 8,50	0,988
RDW, (%)	14,83 $\pm$ 1,87	14,77 $\pm$ 2,91	14,62 $\pm$ 1,98	14,70 $\pm$ 2,31	0,674
PLT, (10⁹/L)	242,4 $\pm$ 108,1	234,6 $\pm$ 79,9	254,9 $\pm$ 116,2	245,2 $\pm$ 102,6	0,673
MPV, (fL)	9,05 $\pm$ 1,66	8,97 $\pm$ 1,34	9,02 $\pm$ 1,25	9,01 $\pm$ 1,36	0,920
WBC, (10⁹/L)	10,12 $\pm$ 3,49	8,12 $\pm$ 2,19	9,29 $\pm$ 3,07	9,05 $\pm$ 2,96	0,063
NEU, (10⁹/L)	6,66 $\pm$ 2,57	5,33 $\pm$ 1,84	6,55 $\pm$ 2,88	6,14 $\pm$ 2,54	0,080
LYM, (10⁹/L)	2,25 $\pm$ 1,14	1,91 $\pm$ 0,67	1,77 $\pm$ 0,67	1,92 $\pm$ 0,80	0,318
NLR	3,51 $\pm$ 1,93	3,22 $\pm$ 1,81	4,42 $\pm$ 3,22	3,81 $\pm$ 2,59	0,170
PLR	133,4 $\pm$ 84,4	139,9 $\pm$ 78,0	168,4 $\pm$ 122,4	151,3 $\pm$ 101,7	0,192
MPV/LYMR	4,94 $\pm$ 2,61	5,51 $\pm$ 2,82	6,10 $\pm$ 3,35	5,66 $\pm$ 3,03	0,302
MPV/PLTR	0,0439 $\pm$ 0,0206	0,0433 $\pm$ 0,0185	0,0406 $\pm$ 0,0176	0,0422 $\pm$ 0,0184	0,544

HCT: Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği, **PLT:** Platelet, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **NEU:** Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **NLR:** Nörofilin lenfosit oranı, **PLR:** Plateletin lenfosit oranı, **MPV/LYMR:** Ortalama trombosit hacminin lenfosit oranı, **MPV/PLTR:** Ortalama trombosit hacminin platelete oranı, **p:** Anlamlılık seviyesi.

DVT hastaları, ilk başvuru anında uygulanan DUSG sonuçlarına göre trombüs yüklerine göre incelenmiştir (87,88). Hastaların başvuru anında DUSG raporuna göre belirlenen trombüs yükü ve hematolojik parametreler arasında korelasyon olup olmadığının değerlendirilmesi için Spearmann korelasyon analizi uygulanmış; sonuçlar Tablo 20’de gösterilmiştir. Trombüs yükleri ile HCT, MCV, RDW, PLT, MPV, WBC, NEU, LYM, NLR, PLR, MPV/LYMR ve MPV/PLTR parametreleri arasında istatistiksel korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 20. Hematolojik parametreler ile trombüs yükü korelasyonunun Spearmann testine göre istatistiksel analizi

Trombüs Yükü	İlk Hematolojik Parametreler	Korelasyon katsayısı	Anlamlılık seviyesi (p)
	HCT, (%)	-0,02	0,838
	MCV, (fL)	-0,122	0,216
	RDW, (%)	0,052	0,6
	PLT, (10 ⁹ /L)	-0,046	0,643
	MPV, (fL)	0,039	0,692
	WBC, (10 ⁹ /L)	0,025	0,798
	NEU, (10 ⁹ /L)	-0,029	0,769
	LYM, (10 ⁹ /L)	0,096	0,332
	NLR	-0,093	0,35
	PLR	-0,095	0,339
	MPV/LYMR	-0,109	0,273
	MPV/PLTR	0,053	0,597

HCT: Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği, **PLT:** Platelet, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **NEU:** Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **NLR:** Nörofilin lenfosit oranı, **PLR:** Plateletin lenfosit oranı, **MPV/LYMR:** Ortalama trombosit hacminin lenfosit oranı, **MPV/PLTR:** Ortalama trombosit hacminin platelete oranı.

Uygulanan DUSG sonuçlarına göre bir yıllık takip süresinde tam rekanalizasyon gelişen hastaların, ilk başvuru anındaki ile bir yıllık takiplerindeki medyan hematolojik parametrelerin dağılımı Tablo 21’de gösterilmiştir. Dağılımların aralarındaki ilişki istatistiksel olarak Wilcoxon işaretli sıra testi ile incelenmiştir. Hastaların başvuru anındaki ile takiplerindeki MCV, RDW, PLT, MPV ve MPV/PLTR hematolojik parametreleri arasında tam rekanalizasyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış; ancak, HCT, WBC, NEU, LYM, NLR, PLR ve MPV/LYMR hematolojik parametreleri arasında anlamlı fark (p=0,002; p=0,009; p=0,001; p=0,002; p=0,000; p=0,025; p=0,003) bulunmuştur.

Tablo 21. Tam rekanalizasyon gelişen hastaların ilk başvuru anındaki ile 12 aylık takiplerindeki medyan hematolojik parametrelerin dağılımı

Tam rekanalizasyon	Hematolojik parametreler	İlk değerlerin ortalaması $\pm$ standart sapma	Takip değerlerinin ortalaması $\pm$ standart sapma	Z skoru	p
	HCT, (%)	36,65 $\pm$ 5,20	38,93 $\pm$ 4,78	-3,114	0,002
	MCV, (fL)	86,19 $\pm$ 5,87	86,54 $\pm$ 6,03	-,805	0,421
	RDW, (%)	14,60 $\pm$ 1,98	14,76 $\pm$ 1,66	-,920	0,358
	PLT, (10 ⁹ /L)	255,0 $\pm$ 116,2	251,7 $\pm$ 66,0	-,284	0,777
	MPV, (fL)	9,03 $\pm$ 1,25	8,99 $\pm$ 1,08	-,417	0,677
	WBC, (10 ⁹ /L)	9,29 $\pm$ 3,07	8,37 $\pm$ 3,35	-2,626	0,009
	NEU, (10 ⁹ /L)	6,55 $\pm$ 2,88	5,30 $\pm$ 2,83	-3,242	0,001
	LYM, (10 ⁹ /L)	1,77 $\pm$ 0,68	2,23 $\pm$ 0,95	-3,058	0,002
	NLR	4,42 $\pm$ 3,22	2,63 $\pm$ 1,56	-4,201	0,000
	PLR	168,48 $\pm$ 122,50	128,32 $\pm$ 49,38	-2,241	0,025
	MPV/LYMR	6,11 $\pm$ 3,35	4,81 $\pm$ 1,86	-3,011	0,003
	MPV/PLTR	0,0406 $\pm$ 0,0177	0,0396 $\pm$ 0,0136	-,035	0,972

HCT: Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği, **PLT:** Platelet, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **NEU:** Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **NLR:** Nörofilin lenfosit oranı, **PLR:** Plateletin lenfosit oranı, **MPV/LYMR:** Ortalama trombosit hacminin lenfosit oranı, **MPV/PLTR:** Ortalama trombosit hacminin platelete oranı, **p:** Anlamlılık seviyesi.

Uygulanan DUSG sonuçlarına göre bir yıllık takip süresinde kısmi rekanalizasyon gelişen hastaların, ilk başvuru anındaki ile bir yıllık takiplerindeki medyan hematolojik değerlerinin dağılımı Tablo 22’de gösterilmiştir. Dağılımlar arasındaki ilişki istatistiksel olarak Wilcoxon işaretli sıra testi ile incelenmiştir. Hastaların başvuru anındaki ile takiplerindeki MCV, RDW, MPV, LYM, PLR, MPV/LYMR hematolojik parametreleri arasında kısmi rekanalizasyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış; ancak, HCT, PLT, WBC, NEU, NLR ve MPV/PLTR hematolojik parametreleri arasında anlamlı fark ($p=0,009$; $p=0,017$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,005$; $p=0,024$) bulunmuştur.

Tablo 22. Kısmi rekanalizasyon gelişen hastaların ilk başvuru anındaki ile 12 aylık takiplerindeki medyan hematolojik parametrelerin dağılımı

Kısmi rekanalizasyon	Hematolojik parametreler	İlk değerlerin ortalaması $\pm$ standart sapma	Takip değerlerinin ortalaması $\pm$ standart sapma	Z skoru	p
	HCT, (%)	38,53 $\pm$ 5,87	40,17 $\pm$ 5,27	-2,609	0,009
	MCV, (fL)	86,78 $\pm$ 5,97	86,14 $\pm$ 7,04	-,314	0,754
	RDW, (%)	14,78 $\pm$ 2,91	15,07 $\pm$ 2,25	-1,235	0,217
	PLT, (10 ⁹ /L)	234,6 $\pm$ 80,0	252,0 $\pm$ 65,4	-2,391	0,017
	MPV, (fL)	8,98 $\pm$ 1,34	8,86 $\pm$ 1,35	-,097	0,922
	WBC, (10 ⁹ /L)	8,13 $\pm$ 2,20	7,41 $\pm$ 3,47	-3,254	0,001
	NEU, (10 ⁹ /L)	5,34 $\pm$ 1,84	4,67 $\pm$ 3,38	-3,207	0,001
	LYM, (10 ⁹ /L)	1,91 $\pm$ 0,68	2,01 $\pm$ 0,64	-,902	0,367
	NLR	3,22 $\pm$ 1,82	2,81 $\pm$ 3,60	-2,805	0,005
	PLR	140,00 $\pm$ 78,07	146,23 $\pm$ 76,59	-1,197	0,231
	MPV/LYMR	5,51 $\pm$ 2,82	5,09 $\pm$ 1,97	-1,197	0,231
	MPV/PLTR	0,0433 $\pm$ 0,0186	0,0375 $\pm$ 0,0103	-2,263	0,024

HCT: Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği, **PLT:** Platelet, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **NEU:** Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **NLR:** Nörofilin lenfosit oranı, **PLR:** Plateletin lenfosit oranı, **MPV/LYMR:** Ortalama trombosit hacminin lenfosit oranı, **MPV/PLTR:** Ortalama trombosit hacminin platelete oranı.

Uygulanan DUSG sonuçlarına göre bir yıllık takip süresinde gecikmiş rekanalizasyon görülen (rekanalizasyon gelişmemiş) hastaların, ilk başvuru anındaki ile bir yıllık takiplerindeki medyan hematolojik parametrelerin dağılımı Tablo 23’de gösterilmiştir. Dağılımların arasındaki ilişki istatistiksel olarak Wilcoxon işaretli sıra testi ile incelenmiştir. Hastaların başvuru anındaki ile takiplerindeki MCV, RDW, MPV, LYM, PLR ve MPV/LYMR hematolojik parametreleri arasında gecikmiş rekanalizasyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış; ancak, HCT, PLT, WBC, NEU, NLR ve MPV/PLTR hematolojik parametreleri arasında anlamlı fark ($p=0,011$; $p=0,076$; $p=0,033$; $p=0,017$; $p=0,013$; $p=0,039$; $p=0,031$) bulunmuştur.

Tablo 23. Gecikmiş rekanalizasyon gelişen hastaların ilk başvuru anındaki ile 12 aylık takiplerindeki medyan hematolojik parametrelerin dağılımı

Gecikmiş rekanalizasyon	Hematolojik parametreler	İlk değerlerin ortalaması $\pm$ standart sapma	Takip değerlerinin ortalaması $\pm$ standart sapma	Z skoru	p
	HCT, (%)	38,22 $\pm$ 5,39	39,97 $\pm$ 4,13	-2,533	0,011
	MCV, (fL)	83,09 $\pm$ 14,86	84,82 $\pm$ 7,19	-1,034	0,301
	RDW, (%)	14,83 $\pm$ 1,87	14,84 $\pm$ 1,76	-1,777	0,076
	PLT, (10 ⁹ /L)	242,4 $\pm$ 108,1	261,3 $\pm$ 50,1	-2,131	0,033
	MPV, (fL)	9,06 $\pm$ 1,67	8,84 $\pm$ 1,30	-,984	0,325
	WBC, (10 ⁹ /L)	10,13 $\pm$ 3,50	7,78 $\pm$ 1,91	-2,391	0,017
	NEU, (10 ⁹ /L)	6,67 $\pm$ 2,57	4,54 $\pm$ 1,24	-2,482	0,013
	LYM, (10 ⁹ /L)	2,26 $\pm$ 1,14	2,27 $\pm$ 0,96	-,484	0,629
	NLR	3,52 $\pm$ 1,93	2,62 $\pm$ 2,48	-2,068	0,039
	PLR	133,41 $\pm$ 84,48	142,73 $\pm$ 76,68	-1,034	0,301
	MPV/LYMR	4,95 $\pm$ 2,62	4,85 $\pm$ 2,87	-,931	0,352
	MPV/PLTR	0,0439 $\pm$ 0,0207	0,0358 $\pm$ 0,0101	-2,154	0,031

HCT: Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği, **PLT:** Platelet, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **NEU:** Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **NLR:** Nörofilin lenfosit oranı, **PLR:** Plateletin lenfosit oranı, **MPV/LYMR:** Ortalama trombosit hacminin lenfosit oranı, **MPV/PLTR:** Ortalama trombosit hacminin platelete oranı.

Bir yıllık takip süresinde VTE rekürensi gelişmeyen hastaların, ilk başvuru anındaki ile bir yıllık takiplerindeki medyan hematolojik parametrelerin dağılımı Tablo 24’de gösterilmiştir. Dağılımların arasındaki ilişki istatistiksel olarak Wilcoxon işaretli sıra testi ile incelenmiştir. Hastaların başvuru anında tetkik edilen ile takiplerindeki MCV, RDW, MPV, PLR, MPV/PLTR hematolojik parametreleri arasında VTE rekürensi olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış; ancak, HCT, PLT, WBC, NEU, LYM, NLR, ve MPV/LYMR hematolojik parametreleri arasında anlamlı fark ($p=0,000$; $p=0,017$; $p=0,000$; $p=0,000$; $p=0,001$; $p=0,000$; $p=0,001$) bulunmuştur.

Tablo 24. Takip süresinde VTE rekürensisi gelişmeyen hastaların başvuru anındaki ile 12 aylık takiplerindeki medyan hematolojik parametrelerin dağılımı

VTE rekürensisi yok	Hematolojik parametreler	İlk değerlerin ortalaması $\pm$ standart sapma	Takip değerlerinin ortalaması $\pm$ standart sapma	Z skoru	p
	HCT, (%)	37,51 $\pm$ 5,24	39,40 $\pm$ 4,75	-4,513	0,000
	MCV, (fL)	85,77 $\pm$ 8,63	86,17 $\pm$ 6,63	-1,160	0,246
	RDW, (%)	14,68 $\pm$ 2,32	14,88 $\pm$ 1,87	-,982	0,326
	PLT, ($10^9/L$)	245,3 $\pm$ 97,4	253,7 $\pm$ 62,7	-2,377	0,017
	MPV, (fL)	9,06 $\pm$ 1,37	8,96 $\pm$ 1,19	-,109	0,913
	WBC, ($10^9/L$)	9,00 $\pm$ 2,97	7,77 $\pm$ 2,87	-4,649	0,000
	NEU, ($10^9/L$)	6,12 $\pm$ 2,54	4,79 $\pm$ 2,36	-5,153	0,000
	LYM, ($10^9/L$)	1,91 $\pm$ 0,82	2,17 $\pm$ 0,87	-3,181	0,001
	NLR	3,86 $\pm$ 2,65	2,51 $\pm$ 1,66	-5,396	0,000
	PLR	153,30 $\pm$ 102,10	136,37 $\pm$ 62,08	-,760	0,447
	MPV/LYMR	5,77 $\pm$ 3,11	4,92 $\pm$ 2,02	-3,245	0,001
	MPV/PLTR	0,0419 $\pm$ 0,0179	0,0384 $\pm$ 0,0123	-1,953	0,051

VTE: Venöz tromboemboli, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PLT: Platelet, MPV: Ortalama trombosit hacmi, WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, NLR: Nörofilin lenfosit oranı, PLR: Plateletin lenfosit oranı, MPV/LYMR: Ortalama trombosit hacminin lenfosit oranı, MPV/PLTR: Ortalama trombosit hacminin platelete oranı.

Bir yıllık takip süresinde VTE rekürensisi gelişen hastaların, ilk başvuru anındaki ile bir yıllık takiplerindeki medyan hematolojik parametrelerin dağılımı Tablo 25’de gösterilmiştir. Dağılımların aralarındaki ilişki istatistiksel olarak Wilcoxon işaretli sıra testi ile incelenmiştir. Hastaların başvuru anında tetkik edilen ile takip değerlerindeki HCT, MCV, RDW, PLT, MPV, WBC, NEU, LYM, NLR, PLR, MPV/LYMR ve MPV/PLTR hematolojik parametreleri arasında VTE rekürensisi gelişen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 25. Takip süresinde VTE rekürrensi gelişen hastaların başvuru anındaki hematolojik değerleri ile 12 aylık takiplerindeki medyan değerlerinin dağılımı Wilcoxon signed rank test

	Hematolojik parametreler	İlk değerlerin ortalaması $\pm$ standart sapma	Takip değerlerinin ortalaması $\pm$ standart sapma	Z skoru	p
VTE rekürrens var	HCT, (%)	39,29 $\pm$ 8,81	41,69 $\pm$ 5,92	-1,352	0,176
	MCV, (fL)	85,86 $\pm$ 7,00	84,98 $\pm$ 5,94	-,524	0,6
	RDW, (%)	15,09 $\pm$ 2,41	14,93 $\pm$ 2,34	-,314	0,753
	PLT, (10 ⁹ /L)	244,6 $\pm$ 169,6	251,2 $\pm$ 67,9	-1,014	0,31
	MPV, (fL)	8,44 $\pm$ 1,20	8,35 $\pm$ 1,44	-,314	0,753
	WBC, (10 ⁹ /L)	9,69 $\pm$ 3,04	9,77 $\pm$ 6,00	-1,016	0,31
	NEU, (10 ⁹ /L)	6,46 $\pm$ 2,78	6,86 $\pm$ 6,43	-1,014	0,31
	LYM, (10 ⁹ /L)	2,12 $\pm$ 0,46	2,01 $\pm$ 0,55	,000	1
	NLR	3,21 $\pm$ 1,74	5,05 $\pm$ 7,71	-,845	0,398
	PLR	124,93 $\pm$ 100,56	146,98 $\pm$ 99,93	-,845	0,398
	MPV/LYMR	4,16 $\pm$ 1,15	4,82 $\pm$ 2,92	-,338	0,735
	MPV/PLTR	0,0472 $\pm$ 0,0265	0,0347 $\pm$ 0,0062	-1,352	0,176

VTE: Venöz tromboemboli, HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PLT: Platelet, MPV: Ortalama trombosit hacmi, WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, NLR: Nörofilin lenfosit oranı, PLR: Plateletin lenfosit oranı, MPV/LYMR: Ortalama trombosit hacminin lenfosit oranı, MPV/PLTR: Ortalama trombosit hacminin platelete oranı.

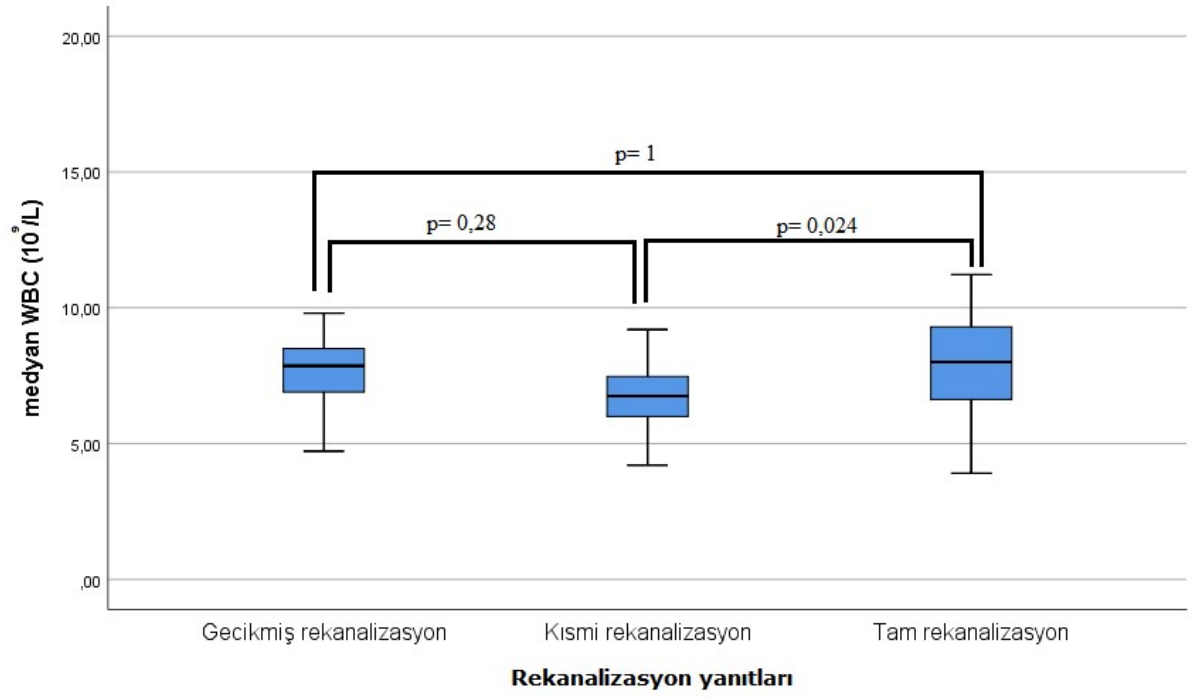
Hastaların takiplerindeki hematolojik parametrelere göre bir yıllık takipleri sonundaki rekanalizasyon durumları da incelenmiştir. Hastaların bir yıllık takiplerindeki hematolojik parametrelerinin medyan değerlerinin dağılımı; tam rekanalizasyon gelişen, kısmi rekanalizasyon gelişen ve gecikmiş (bir yıl içinde gelişmemiş) rekanalizasyon gruplarına göre Tablo 26'da gösterilmiştir. Rekanalizasyon grupları ile hastaların bir yıllık takiplerindeki medyan hematolojik parametrelerinin dağılımları arasında anlamlılık seviyelerini istatistiksel olarak belirlemek için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Gecikmiş rekanalizasyon, kısmi rekanalizasyon ve tam rekanalizasyon gruplarındaki medyan HCT, MCV, RDW, PLT, MPV, WBC, NEU, LYM, NLR, PLR, MPV/LYMR ve MPV/PLTR hematolojik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış; ancak, WBC ve NEU parametreleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0,025; p=0,020). Anlamlı fark bulunması nedeniyle, hastaların takiplerindeki medyan WBC ve medyan NEU değerleri rekanalizasyon alt gruplarına göre Mann Whittney-U ikili karşılaştırma testleri ile sınanmış ve anlamlılık seviyeleri üzerine Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Bu testlerin sonucunda medyan WBC parametresine göre gecikmiş rekanalizasyon ile kısmi rekanalizasyon arasında (p=0,28) ve gecikmiş rekanalizasyon ile tam rekanalizasyon (p=1) grupları arasındaki anlamlı fark görülmezken,

kısmi rekanalizasyon ile tam rekanalizasyon ($p=0,024$) grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Aynı şekilde, medyan NEU parametresine göre gecikmiş rekanalizasyon ile kısmi rekanalizasyon ($p=0,679$) arasında ve gecikmiş rekanalizasyon ile tam rekanalizasyon ($p=0,993$) grupları arasındaki anlamlı fark görülmezken, kısmi rekanalizasyon ile tam rekanalizasyon ($p=0,015$) grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Medyan WBC parametrelerine göre gruplar arasında ikili karşılaştırma grafikleri ve anlamlılık seviyeleri Şekil 7’de kutu grafiği (box-plot) kullanılarak gösterilmiştir. Medyan NEU parametrelerine göre gruplar arasında ikili karşılaştırma grafikleri ve anlamlılık seviyeleri Şekil 8’de kutu grafiği (box-plot) kullanılarak gösterilmiştir.

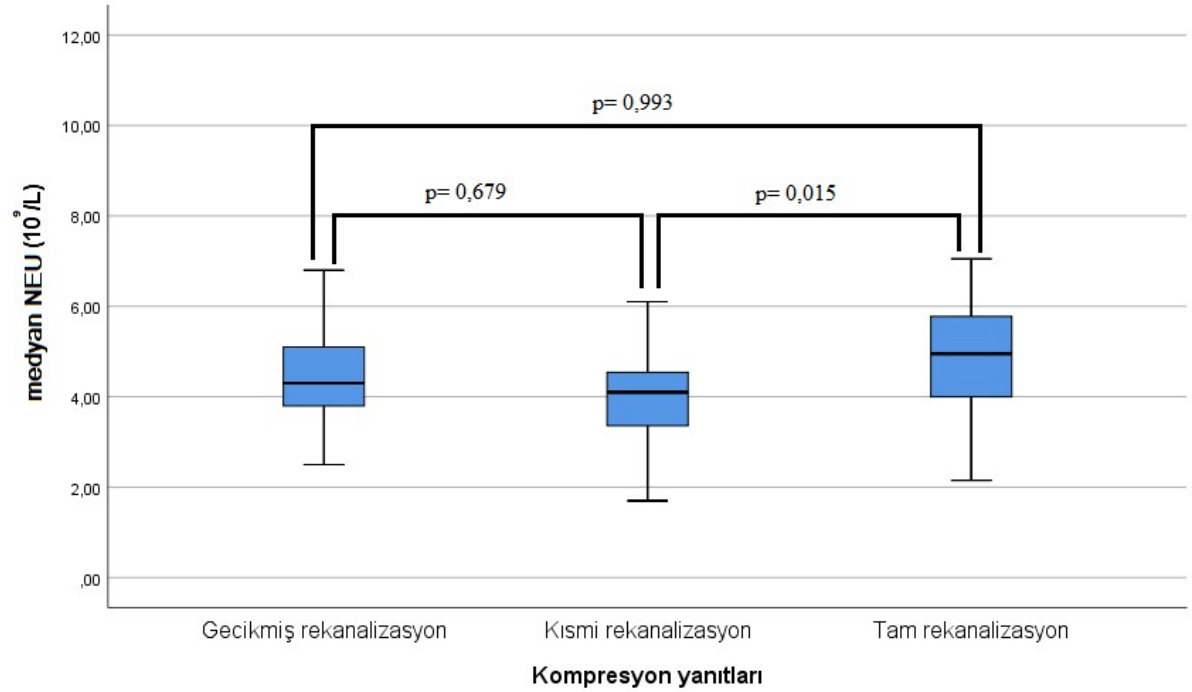
Tablo 26. Takiplerdeki medyan hematolojik parametrelerin 12. ay sonundaki rekanalizasyon durumlarına göre dağılımı

Medyan hematolojik parametreler	Gecikmiş rekanalizasyon Ortalama $\pm$ standart sapma	Kısmi rekanalizasyon Ortalama $\pm$ standart sapma	Tam rekanalizasyon Ortalama $\pm$ standart sapma	Toplam Ortalama $\pm$ standart sapma	p
HCT, (%)	39,97 $\pm$ 4,13	40,17 $\pm$ 5,27	38,93 $\pm$ 4,78	39,56 $\pm$ 4,85	0,314
MCV, (fL)	84,82 $\pm$ 7,19	86,14 $\pm$ 7,04	86,54 $\pm$ 6,03	86,09 $\pm$ 6,57	0,863
RDW, (%)	14,84 $\pm$ 1,76	15,07 $\pm$ 2,25	14,76 $\pm$ 1,66	14,89 $\pm$ 1,90	0,957
PLT, ($10^9/L$)	261,3 $\pm$ 50,1	252,0 $\pm$ 65,4	251,7 $\pm$ 66,0	253,6 $\pm$ 62,7	0,623
MPV, (fL)	8,84 $\pm$ 1,30	8,86 $\pm$ 1,35	8,99 $\pm$ 1,08	8,92 $\pm$ 1,21	0,562
WBC, ($10^9/L$)	7,78 $\pm$ 1,91	7,41 $\pm$ 3,47	8,37 $\pm$ 3,35	7,91 $\pm$ 3,19	0,025
NEU, ($10^9/L$)	4,54 $\pm$ 1,24	4,67 $\pm$ 3,38	5,30 $\pm$ 2,83	4,94 $\pm$ 2,84	0,020
LYM, ($10^9/L$)	2,27 $\pm$ 0,96	2,01 $\pm$ 0,64	2,23 $\pm$ 0,95	2,16 $\pm$ 0,85	0,674
NLR	2,62 $\pm$ 2,48	2,81 $\pm$ 3,60	2,63 $\pm$ 1,56	2,69 $\pm$ 2,60	0,171
PLR	142,7 $\pm$ 76,6	146,2 $\pm$ 76,5	128,3 $\pm$ 49,3	137,1 $\pm$ 64,9	0,682
MPV/LYMR	4,85 $\pm$ 2,87	5,09 $\pm$ 1,97	4,81 $\pm$ 1,86	4,92 $\pm$ 2,08	0,567
MPV/PLTR	0,0358 $\pm$ 0,0101	0,0375 $\pm$ 0,0103	0,0396 $\pm$ 0,0136	0,0382 $\pm$ 0,0119	0,548

HCT: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, PLT: Platelet, MPV: Ortalama trombosit hacmi, WBC: Beyaz kan hücresi, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, NLR: Nörofilin lenfosit oranı, PLR: Plateletin lenfosit oranı, MPV/LYMR: Ortalama trombosit hacminin lenfosit oranı, MPV/PLTR: Ortalama trombosit hacminin platelete oranı, p: Anlamlılık seviyesi.



Şekil 7. Rekanalizasyon yanıtlarına göre medyan WBC değerlerinin kutu grafiği (box-plot) ve anlamlılık seviyeleri



Şekil 8. Rekanalizasyon yanıtlarına göre medyan NEU değerlerinin kutu grafiği (box-plot) ve anlamlılık seviyeleri

Hastaların takiplerindeki hematolojik parametrelere göre bir yıllık takipleri süresinde VTE rekürensine gelişip gelişmemesi de incelenmiştir. Takiplerde tetkik edilen hematolojik parametrelerin dağılımı bir yıllık takipleri süresinde VTE gelişen ve gelişmeyen durumlara göre Tablo 27’de gösterilmiştir. Medyan hematolojik parametrelere göre VTE gelişen ile gelişmeyen grupların arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak belirlemek için Mann Whitney-U testi uygulanmıştır. Medyan HCT, MCV, RDW, PLT, MPV, WBC, NEU, LYM, NLR, PLR, MPV/LYMR ve MPV/PLTR hematolojik parametrelere göre VTE rekürensine gelişen ve gelişmeyen grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 27. Takiplerdeki medyan hematolojik parametrelerin 12. ay sonundaki VTE rekürensine göre dağılımı

Medyan hematolojik parametreler	VTE rekürens yok Ortalama $\pm$ standart sapma	VTE rekürens var Ortalama $\pm$ standart sapma	Toplam Ortalama $\pm$ standart sapma	p
HCT, (%)	39,40 $\pm$ 4,75	41,69 $\pm$ 5,92	39,56 $\pm$ 4,85	0,274
MCV, (fL)	86,17 $\pm$ 6,63	84,98 $\pm$ 5,94	86,09 $\pm$ 6,57	0,898
RDW, (%)	14,88 $\pm$ 1,87	14,93 $\pm$ 2,34	14,89 $\pm$ 1,90	0,676
PLT, (10 ⁹ /L)	253,7 $\pm$ 62,7	251,2 $\pm$ 67,9	253,6 $\pm$ 62,7	0,847
MPV, (fL)	8,96 $\pm$ 1,19	8,35 $\pm$ 1,44	8,92 $\pm$ 1,21	0,257
WBC, (10 ⁹ /L)	7,77 $\pm$ 2,87	9,77 $\pm$ 6,00	7,91 $\pm$ 3,19	0,363
NEU, (10 ⁹ /L)	4,79 $\pm$ 2,36	6,86 $\pm$ 6,43	4,94 $\pm$ 2,84	0,490
LYM, (10 ⁹ /L)	2,17 $\pm$ 0,87	2,01 $\pm$ 0,55	2,16 $\pm$ 0,85	0,871
NLR	2,51 $\pm$ 1,66	5,05 $\pm$ 7,71	2,69 $\pm$ 2,60	0,549
PLR	136,4 $\pm$ 62,1	147,0 $\pm$ 99,9	137,1 $\pm$ 64,9	0,732
MPV/LYMR	4,92 $\pm$ 2,02	4,82 $\pm$ 2,92	4,92 $\pm$ 2,08	0,351
MPV/PLTR	0,0384 $\pm$ 0,0123	0,0347 $\pm$ 0,062	0,0382 $\pm$ 0,0119	0,459

HCT: Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği, **PLT:** Platelet, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **NEU:** Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **NLR:** Nörofilin lenfosit oranı, **PLR:** Plateletin lenfosit oranı, **MPV/LYMR:** Ortalama trombosit hacminin lenfosit oranı, **MPV/PLTR:** Ortalama trombosit hacminin platelete oranı, **p:** Anlamlılık seviyesi.

DVT hastalarının, bir yıllık takipleri süresinde tetkik edilen hematolojik parametrelerinin medyan değerlerinin ilaçlara göre dağılımı ve anlamlılık seviyeleri Tablo 28’de gösterilmiştir. Hematolojik parametrelerin ilaçlara göre dağılımının anlamlılık seviyelerini istatistiksel olarak belirlemek için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. İlaç gruplarına göre takip süresindeki medyan HCT, MCV, RDW, PLT, MPV, WBC, NEU, LYM, NLR, PLR, MPV/LYMR ve MPV/PLTR parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 28. Hematolojik parametrelerin takip değerlerinin ilaç gruplarına göre dağılımı

Medyan hematolojik parametreler	Apixaban Ortalama $\pm$ standart sapma	Rivaroxaban Ortalama $\pm$ standart sapma	Warfarin Ortalama $\pm$ standart sapma	Toplam Ortalama $\pm$ standart sapma	p
HCT, (%)	38,37 $\pm$ 5,52	40,19 $\pm$ 4,64	40,63 $\pm$ 3,43	39,56 $\pm$ 4,85	0,230
MCV, (fL)	84,20 $\pm$ 6,88	86,86 $\pm$ 6,04	88,23 $\pm$ 6,19	86,09 $\pm$ 6,57	0,105
RDW, (%)	15,10 $\pm$ 2,32	14,75 $\pm$ 1,63	14,73 $\pm$ 1,47	14,89 $\pm$ 1,90	0,986
PLT, (10 ⁹ /L)	251,7 $\pm$ 58,4	257,8 $\pm$ 65,8	249,9 $\pm$ 67,5	253,6 $\pm$ 62,7	0,937
MPV, (fL)	8,70 $\pm$ 0,90	9,27 $\pm$ 1,28	8,74 $\pm$ 1,47	8,92 $\pm$ 1,21	0,321
WBC, (10 ⁹ /L)	7,47 $\pm$ 1,89	8,16 $\pm$ 3,81	8,30 $\pm$ 3,95	7,91 $\pm$ 3,19	0,942
NEU, (10 ⁹ /L)	4,62 $\pm$ 1,37	5,10 $\pm$ 3,35	5,24 $\pm$ 3,83	4,94 $\pm$ 2,84	0,752
LYM, (10 ⁹ /L)	1,99 $\pm$ 0,73	2,23 $\pm$ 0,97	2,32 $\pm$ 0,82	2,16 $\pm$ 0,85	0,235
NLR	2,67 $\pm$ 1,73	2,55 $\pm$ 1,84	2,95 $\pm$ 4,33	2,69 $\pm$ 2,60	0,442
PLR	150,5 $\pm$ 78,5	129,4 $\pm$ 39,4	127,5 $\pm$ 70,8	137,1 $\pm$ 64,9	0,464
MPV/LYMR	5,13 $\pm$ 2,21	4,89 $\pm$ 1,75	4,62 $\pm$ 2,34	4,92 $\pm$ 2,08	0,317
MPV/PLTR	0,0365 $\pm$ 0,0098	0,0390 $\pm$ 0,0121	0,0396 $\pm$ 0,0148	0,0382 $\pm$ 0,0119	0,636

HCT: Hematokrit, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği, **PLT:** Platelet, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **WBC:** Beyaz kan hücresi, **NEU:** Nötrofil, **LYM:** Lenfosit, **NLR:** Nörofilin lenfosit oranı, **PLR:** Plateletin lenfosit oranı, **MPV/LYMR:** Ortalama trombosit hacminin lenfosit oranı, **MPV/PLTR:** Ortalama trombosit hacminin platelete oranı.

TARTIŞMA

Venöz tromboembolinin (VTE) en sık görülen nedeni olan derin ven trombozu (DVT), derin venöz sistem içerisinde kan pıhtısı oluşumunu tanımlamaktadır. Akut dönemde hayatı tehdit eden klinik bir durum olan pulmoner embolinin (PE), kronik dönemde ise alt ekstremitelerde kalıcı hasara yol açan post-trombotik sendromun (PTS) başlıca nedenidir (1). Medikal tedaviye rağmen, proksimal DVT'li hastalarda 5 yıl içindeki VTE rekürens oranı %26,4 ve PE görülme oranı %3,6'dır (8). Hastaların, %30-50'sinde ise PTS meydana gelmektedir (71).

DVT'nin doğal seyri, yeni trombüs oluşumuna sebep olan faktörler ve venöz lümeni restore eden faktörlerin etkileşimi ile karakterize edilir. Rekanalizasyon, venöz lümenin restorasyonudur; fibrinolizin yanı sıra trombüs organizasyonunu, remodelingi ve neovaskülarizasyonu içerir (89). Trombüs, damar duvarına yapışır; damar duvarının lokal enflamatuvar yanıtı, takip eden kontraksiyon ile trombüs organizasyonunu başlatır ve trombüs içindeki alanların endojen fibrinolizisi rekanalizasyonun gelişimine yol açar (88). Akut DVT sonrası tromboliz ve rekanalizasyonun gelişmesi birkaç ay veya yıl sürebilir (85). Bu süreç, bazı hastalarda, venöz segmentin bozulmuş fazık akımının tam dönüşüne olanak verirken; bazı hastalarda yetersiz kalabilir.

DVT sonrası, rezidüel trombüs ve ven duvarı hasarı, tekrarlayan DVT için risk faktörüdür; ayrıca, rezidüel trombüs bulunan hastalar, daha yüksek mortalite oranlarına sahiptir (90). Bu nedenle, rekanalizasyonun erken ve tam olması, hastalarda daha az komplikasyon görülmesine sebep olacaktır.

DVT tedavisinde kullanılan geleneksel ilaçlar; heparin, fondaparinux ve K vitamini antagonistleridir (VKA); ancak, bu ilaçlar pek çok ilaçla etkileşime girer, sık izlem ve doz ayarlaması gerektirir. Bu yüzden, son yıllarda geliştirilen yeni nesil oral antikoagülanlar

(DOAK), DVT tedavisinde daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Bunlar, doğrudan trombin inhibitörleri (DTI) ve faktör Xa inhibitörleridir. Oral DTI'lerin ve faktör Xa inhibitörlerinin; öngörülebilir bir etkiye sahip olması, sık sık izleme veya doz ayarlaması gerektirmemesi ve diğer ilaçlarla etkileşimlerinin az olması tedavide tercih edilmesine neden olmaktadır (9).

Warfarin tedavisi alan hastalar, tedavi aldıkları sürenin ortalama üçte biri kadar sürede terapötik aralığın dışında kalmaktadır (91). Terapötik etkiye ulaşmamış antikoagülasyon, trombin üretiminin devam etmesine neden olur, böylece pıhtılaşma sınırlanmaz, pıhtı lizisi azalır ve venöz duvar hasarı meydana gelir (92). Warfarinin dar bir terapötik aralığa sahip olması nedeniyle, DOAK'ların antitrombotik etkisinin daha stabil olduğu ve bu sayede daha hızlı rekanalizasyona neden olduğu düşünülmektedir (93). Buna ek olarak, enflamasyon, pıhtılaşmayı tetiklediğinden ve endojenik fibrinolizi inhibe ettiğinden, rivaroxaban, anti-enflamatuvar etkisi ile fibrinolizi uyararak daha verimli bir rekanalizasyona yol açabilir (92).

Apixaban ve rivaroxabanın plazmadaki FXaβ'nın doku plazminojen aktivatörü (t-PA) kofaktör fonksiyonunu etkinleştirerek fibrinolizi arttırdığı gösterilmiştir (94). Apixaban ile tedavi edilen hastaların, warfarin veya aspirin alanlardan daha iyi bir fibrinoliz profili sergilediği gösterilmiştir (95). Ayrıca, apixabanın in vitro iskemik stres modelinde serbest radikallerin üretimini azaltarak anti-enflamatuvar etkisi olduğu görülmüştür (96). Rivaroxabanın fare modelinde hücre proliferasyonunu ve enflamasyonu azaltarak santral venöz katater açıklığını sağladığı da gösterilmiştir (97).

Prandoni ve ark. (93), proksimal DVT'si olan hastalara 6 ay antikoagülan tedavi uygulandığında, DUSG ile saptanabilir rezidüel trombüs görülme oranını; warfarin tedavisi alanlarda %54,5; DOAK tedavisi alanlarda %21,1 olarak saptamışlardır. Soares ve ark. (98), akut DVT'si olan hastaların bir yıl takip süresi sonunda; tam venöz rekanalizasyon oranını, tüm hastalarda %40,5; rivaroxaban kullanan hastalarda %76,1; warfarin kullanan hastalarda %13,2 olarak hesaplamışlardır.

Akut DVT'den etkilenen vendeki rezidüel trombüs, venöz reflü insidansını artırır (99). Ven içindeki trombüsün erken çözülmesi venöz kapak bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur (100). Ven valflerinin hasarı ve kronik venöz oklüzyon nedeniyle artmış venöz basınç, post-trombotik sendrom (PTS) gelişiminin altında yatan nedenler arasındadır (101). DVT sonrası rekanalizasyonun tamamlanmaması, PTS riskini arttırmaktadır (102). Kısmi ve gecikmiş rekanalizasyona neden olan rezidüel trombüsün, tam rekanalizasyon görülen hastalara kıyasla PTS gelişiminin olasılık oranını 6 kat arttırdığı gösterilmiştir (103).

Jeraj ve ark. (92) çalışmasında, rivaroxaban ile tedavi alan hastalarda PTS prevalansı %25 iken, warfarin ile tedavi edilen hastalarda %49 olduğunu göstermişlerdir ($p=0,013$).

Çalışmamızda, venöz rekanalizasyon oranları, takiplerinde uygulanan alt ekstremitte venöz doppler USG raporlarına göre, gecikmiş rekanalizasyon (tam oklüzyon), kısmi rekanalizasyon, tam rekanalizasyon olarak değerlendirildi (85,86). Vende doppler sinyali olmaması, gecikmiş rekanalizasyon (tam oklüzyon) olarak; normal veya azalmış doppler sinyali bulunan ve kısmen kompresyon uygulanabilen venöz segmentin olması, kısmi rekanalizasyon olarak; trombüsün çözünmesiyle damarın tam kompresyona izin vermesi, tam rekanalizasyon olarak tanımlandı. Rekanalizasyon grubundaki hastalar ise, kısmi rekanalizasyon ve tam rekanalizasyon grubundaki hastaların toplamı olarak tanımlanmıştır.

Bu çalışmada, bir yıllık takip süresinde, hastalar kullandıkları ilaçlara göre (apixaban, rivaroxaban, warfarin) gruplandırıldığında venöz doppler USG raporlarındaki ilk rekanalizasyon görülme süreleri arasında anlamlı fark olmadığı, rekanalizasyonun her üç ilacı da kullanan hastalarda aynı sürelerde başladığı; ancak, tam rekanalizasyon görülme süreleri arasında anlamlı fark olduğu, rivaroxaban kullanan hastalarda warfarin kullanan hastalara nazaran daha erken tam rekanalizasyon görüldüğü, apixaban ile rivaroxaban ve warfarin kullanan hastalar arasında ise anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Tam rekanalizasyon görülme ortalama süreleri; apixaban kullanan hastalarda 9,178 ay; rivaroxaban kullanan hastalarda 8,986 ay; warfarin kullanan hastalarda 10,641 ay olarak hesaplanmıştır. Rekanalizasyonun başlama süresinin kullanılan ilaca bağlı olmadığı ve rekanalizasyonun tamamlanma süresinin DOAK'larda VKA'ya nazaran daha erken gerçekleştiği görülmüştür. Bunun nedeni, VKA'ların DOAK'lara nazaran terapötik sınırlarda kalmasının daha zor olması (91,93) ve DOAK'ların fibrinolizi uyarması (92,94,95,97) olabilir.

Venöz tromboembolik (VTE) hastalıklar; derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboliyi kapsar. Hirmerova ve ark. (104) çalışmasında, semptomatik PE'li hastalarda eşlik eden DVT prevalansını ve ilişkili faktörleri analiz etmiştir. 428 PE'li hastanın; %70,6'sında DVT saptanmıştır. Saptanan DVT'nin %49,5'i proksimal DVT'dir.

Akut pulmoner emboli (PE) 'de eşlik eden derin ven trombozunun (DVT) prognostik önemi tartışmalıdır. Cordeanu ve ark. (105), değerlendirdiği 1037 hastanın, 727'sinde PE ve DVT'nin bir arada olduğunu; 310 hastada ise yalnızca PE'nin olduğunu tespit etmiştir. Çalışma sonucunda DVT'nin PE'ye eşlik etmesini, daha şiddetli PE ile ilişkilendirmiş; ancak, kısa süreli prognoz üzerinde etkisini tespit edememiştir.

Cohen ve ark. (106) meta analiz çalışmasında, uzun süreli VTE tedavisinde ve daha önce VTE tedavisi almış hastalarda rekürens önlenmesi için kullanılan; doğrudan trombin inhibitörleri, faktör Xa inhibitörleri, aspirin ve warfarinin göreceli etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmiştir. Apixaban; rivaroxaban ve warfarin ile karşılaştırıldığında, VTE ve VTE ile ilişkili mortalite oranları arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır; ancak, kanama oranlarının istatistiksel olarak önemli ölçüde azalmış olduğu görülmüştür. Warfarin ve rivaroxaban arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Robertson ve ark. (9) meta analiz çalışmasında; VTE tedavisinde kullanılan DOAK ve standart antikoagülanların (heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ve VKA) DVT ve PE rekürens sonuçlarını karşılaştırmıştır. Tekrarlayan VTE oranlarının, antikoagülan tedavi üç ay sürdüğünde, faktör Xa inhibitörleri ile anlamlı olarak azaldığı; üç aydan fazla sürdüğünde ise her iki tedavi grubu arasında benzer oranlarda olduğu saptanmıştır.

Çalışmamıza, PE'li hastalar aktif olarak taranarak dahil edilmemiştir; ancak, PE tanısı alan DVT'li hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen tüm hastaların, %10'unda (11 hasta) akut DVT tanısı sırasında akut PE de mevcuttur. Hastaların takip edildiği bir yıllık sürede VTE rekürensi değerlendirilirken PE ve DVT rekürensleri beraber değerlendirilmiştir. Apixaban kullananların %6,8'inde (3 hasta), rivaroxaban kullananların %2,5'inde (1 hasta), warfarin kullananların %11'inde (3 hasta) olmak üzere tüm hastaların %6,4'ünde (7 hasta) VTE rekürensi geliştiği saptanmıştır. Hastaların bir yıllık takip süresinde ilaç tedavi gruplarına (apixaban, rivaroxaban, warfarin) göre VTE rekürens gelişimi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilememiştir. İlaç tedavi gruplarına göre VTE rekürens gelişimi benzerlik göstermektedir.

VTE tanısında klinik bulgular ve laboratuvar testleri tam güvenilir sonuçlar vermediğinden, VTE tanısı görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasını gerektirir. VTE tanısında görüntüleme yöntemleri olarak genellikle ventilasyon/perfüzyon (V/Q) taraması, bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (CTPA), konvansiyonel pulmoner anjiyografi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) venografi testleri kullanılır (107). Ekipmanın ve personelin mevcudiyetine bağlı olarak, bu testlerin tamamlanması uzun sürebilir. Bununla beraber, VTE tanısında belirlenecek diğer bazı parametreler hastalığın tanısını kolaylaştırabilir, prognoz ve komplikasyonların gelişme olasılığının değerlendirilmesine katkı sağlayabilir.

Rutin hematolojik testlerin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur (108,109). Yüksek hematokrit düzeyi ve ilişkili olarak

hemokonsantrasyonun hem arteriyel hem de venöz tromboz ile ilişkisi bulunmaktadır (110). Artmış hematokrit değeri, kardiyovasküler hastalık riski ve mortalite ile ilişkilidir (109). Hematolojik değişkenlerin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi nedeniyle, venöz tromboz riski ile de ilişkisini incelemek üzere çalışmalar yapılmıştır (11,12).

Braekkan ve ark. (11) çalışmasında, 26108 hastanın ortalama 12,5 yıllık takiplerinde hemoglobin, RBC, MCV değerleri ve VTE arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. VTE tanısı alan 447 hastanın %64'ünde DVT, % 36'sında PE görülmüştür. Hematokrit ve hematokrit ile ilgili değişkenler olan hemoglobin ve RBC sayısı VTE için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Warny ve ark. (12) Kopenhag genel nüfus çalışmasında ise 108521 hastanın, ortalama 8 yıllık takiplerinde, hematokrit değerleri ve platelet sayıları ile arteriyel ve venöz trombus oluşumu arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Takip süresince 2524 hastada VTE görülmüştür. Yüksek platelet sayısı ve hematokritin miyokard infarktüsü ve SVH riskini arttırdığı gösterilmiş; ancak, VTE ile ilişkisi saptanmamıştır.

Yüksek trombosit sayıları, kanserli, kemoterapi gören veya hastanede kalmaya devam eden hastalarda VTE için risk faktörüdür (111,112). Jensvoll ve ark. (111) Tromso çalışmasında, kanser olmayan 25160 hastanın yaklaşık 14 yıllık takipleri sırasında 2082 kişiye kanser tanısı konmuştur. Kanser kohortunda 129 hastada, kanser dışı kohortta 377 hastada VTE gerçekleşmiştir. Kanser öncesi trombosit sayısı, kanser hastalarında semptomatik venöz tromboemboli riski ile ilişkili görülmüştür, eş zamanlı yüksek trombosit ve lökosit sayısı, VTE riski üzerinde sinerjistik bir etki göstermiştir. Kancersiz hastalarda bu ilişki görülmemiştir.

Braekkan ve ark. (113) Tromso çalışmasında ise 25923 hastanın ortalama 10,8 yıllık takiplerinde MPV değerleri ve VTE arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Yüksek MPV değerinin, VTE riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bucciarelli ve ark. (114) çalışmasında, yüksek RDW değerinin (>%14,6) VTE riskini 2-3 kat arttırdığı görülmüştür. Rezende ve ark. (10) çalışmasında, bağımsız bir faktör olarak yüksek RDW ve monosit sayısının, referans sınırlarda dahi, VTE riskini arttırdığı; yüksek MCV (>101,5 fL) ve yüksek MCH (>2,15 fmol) ile venöz tromboz arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, Braekkan ve ark. (11) çalışmasında, MCV değeri ile VTE ilişkili görülmemiştir. Riedl ve ark. (115) çalışmasında, yüksek RDW ve diğer RBC parametrelerinin, kanser hastalarında VTE riski ile bağımsız olarak ilişkili olmadığını belirtmişler ve yüksek RDW'nin kanserdeki düşük sağkalımın bağımsız bir prediktörü olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle kanser hastalarında yüksek RDW ve diğer RBC parametrelerinin, VTE riskini tahmin etmek için kullanılamayacağı sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda, hematolojik parametreler, hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmamış; hematolojik parametrelerin, DVT tanısı alan hastalarda tanı anında ve takipleri süresince farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. İlk olarak, hastaların başvuru anındaki hematolojik parametreleri ile DVT lokalizasyonu ilişkisi karşılaştırılmış; kalf ile ilio-femoral DVT grupları arasındaki ortalama RDW değerlerinde anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. İlave olarak, ortalama RDW değeri; kalf lokalizasyon grubunda $13,53 \pm 1,04$; femoro-popliteal lokalizasyon grubunda $14,69 \pm 2,77$; ilio-femoral lokalizasyon grubunda $14,952 \pm 1,98$ olarak hesaplanmıştır. Akut DVT lokalizasyonu daha proksimalde olan hastaların daha yüksek RDW değerine sahip olduğu görülmüştür. Daha sonra, yine tüm hastalar değerlendirilmiş, hematolojik parametrelerin, izole DVT ve DVT+PE grupları arasında farklı olup olmadığı incelenmiştir. İzole DVT grubunda ilk başvuru anında ortalama MCV değeri $85,31 \pm 8,75$ fL ve DVT+PE grubunda $90,10 \pm 3,61$ fL hesaplanmıştır. $MCV > 90,35$ fL için duyarlılık (sensitivite) %60 ve özgüllük (spesifite) %81,9 olarak belirlenmiştir. DVT ile beraber PE görülen olgularda sadece DVT görülen olgulara nazaran MCV değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Buna karşın, hastaların başvuru anındaki hematolojik parametreleri ile trombus yükleri aralarında istatistiksel ilişki tespit edilememiş, benzer oranlar görülmüştür.

Yüksek RDW, kırmızı kan hücresi boyutlarındaki değişken dağılımını gösterir ve RBC hacimlerinin dağılımının MCV'ye bölünmesiyle hesaplanır(116). RDW'nin artması; oksidatif stres, zayıf solunum fonksiyonu ve enflamasyon ilgili sitokinlerin eritropoezi etkilemesi sonucu olabilir. Bu durumun, kırmızı kan hücrelerinin kümelenmesini ve lokal kan viskozitesini arttırarak trombus oluşumunu kolaylaştırabileceği düşünülmektedir (117).

VTE sistemik enflamatuvar bir hastalık olarak karakterize edilmemiş olsa da enflamasyon yanıtı pıhtılaşmaya neden olabilir. Hem akut hem de kronik enflamatuvar hastalıklar venöz tromboembolizm riskini arttırır (118).

Nötrofili, doku hasarında akut enflamatuvar yanıt ile ilişkilidir(119). Nötrofilinin akut kalp yetmezliği olan hastalarda bağımsız mortalite belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (120). Yüksek nötrofil sayıları enflamasyonu yansıtırken düşük lenfosit sayıları fizyolojik stres ile ilişkilidir. Lenfopeni sistemik inflamatuvar yanıt sırasında yaygın bir bulgudur ve lenfopeninin aterosklerozun hızlanmasında rol oynadığını düşünülmektedir (121).

Nötrofil-lenfosit oranını ifade eden NLR koroner arter hastalığı, gastrointestinal hastalıklar ve maligniteler de dahil olmak üzere kardiyak veya kardiyak olmayan hastalıklarda enflamasyonu belirten potansiyel bir belirteç olarak araştırılmıştır. Benzer şekilde, platelet-lenfosit oranını ifade eden PLR de koroner arter hastalığında mortalite ölçümünde

kullanılabilecek başka bir enflamatuvar belirteç olarak çalışılmıştır (122). Akut mezenter iskemide NLR ve PLR artmaktadır (123).

Bakırcı ve ark. (124), NLR'nin VTE'de arttığını göstermişlerdir. Grimnes ve ark. (125) Tromso çalışmasında, NLR gelecekteki ilk veya tekrarlayan VTE riski ile ilişkilendirilmemiş, ancak, yüksek NLR, VTE görülenler arasında artan ölüm riskiyle ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, MPV-lenfosit oranını ifade eden MPV/LYMR ve MPV-platelet oranını ifade eden MPV/PLTR'nin akut DVT hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (126,127). Jezovnik ve ark. (85), DVT hastalarında rekanalizasyon oranını etkileyen faktörleri incelemiş; yüksek sitokin seviyesi ve düşük t-PA aktivitesinin rekanalizasyonu azalttığını göstermiştir. Kirchhof ve ark. (128) çalışmasında, rivaroxaban ile antikoagülasyonun, VKA'lara benzer ölçüde D-dimer, TAT, hs-CRP, and hs-IL-6 düzeylerini azaltarak enflamasyon ve pıhtılaşmayı azalttığı göstermiştir.

Biz de çalışmamızda, akut DVT sonrası oral antikoagülan tedavi alan hastaların hastaneye ilk başvuru anındaki ve takip sürecindeki hemogram parametreleri ile hemogram parametrelerinden hesaplanan sistemik enflamatuvar belirteçlerini kullanarak DVT rekanalizasyonunun ve VTE rekürensini öngörülüp görülemeyeceğini inceledik.

Çalışmamızda, hastalar takip süresi sonunda doppler USG raporlarında gelişen rekanalizasyon yanıtlarına göre tam rekanalizasyon, kısmi rekanalizasyon ve gecikmiş rekanalizasyon olmak üzere üç grupta incelenmiştir. Akut DVT hastalarının ilk başvuru anındaki hematolojik parametrelerinin takip süresi sonunda VTE rekürensi gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığını; ayrıca, hastaların ilk başvuru anındaki hematolojik parametre değerlerinin, takip süresi sonundaki rekanalizasyon grupları arasında benzer sonuçlar gösterdiğini saptadık.

Hastaların ilk başvuru anındaki hematolojik parametreleri ile medyan takip parametreleri, takip süresi sonundaki rekanalizasyon yanıtlarının dağılımlarına göre karşılaştırıldığında; tam rekanalizasyon, kısmi rekanalizasyon ve gecikmiş rekanalizasyon alt gruplarının her üçünde de istatistiksel açıdan anlamlı olarak HCT değerinin arttığını; WBC, NEU ve NLR değerlerinin düşmüş olduğunu gördük. Takip süresi sonunda kısmi rekanalizasyon ve gecikmiş rekanalizasyon alt gruplarında; ilk başvuru hematolojik parametreleri ile medyan takip hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında ise PLT değerinin artmış, MPV/PLTR değerinin düşmüş olduğunu gördük. Bununla beraber, hastalar bir yıllık takip süresinde VTE rekürenslerine göre gruplandırıldığında, VTE rekürensi olmayan grupta, ilk başvuru hematolojik parametreleri ile medyan takip hematolojik parametreler

karşılaştırıldığında HCT, PLT, LYM değerlerinin arttığı, WBC, NEU, NLR, MPV/LYM değerlerinin düştüğü görülmüş; ancak, VTE rekürens grubunda bu değerler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşın, gruplar aralarında takip hematolojik parametrelerinin medyan değerlerine göre karşılaştırıldığında, medyan NEU değerlerinin rekanalizasyon ile arttığı; tam rekanalizasyon ile kısmi rekanalizasyon alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Takip WBC değerinin U çizdiği; tam rekanalizasyon grubu ile kısmi rekanalizasyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların hematolojik parametreleri bir yıl sonundaki rekanalizasyon durumlarına göre incelendiğinde, WBC ve NEU değerlerinin tüm gruplarda takip süresince azaldığı, gecikmiş rekanalizasyon grubunda ilk başvuru anındaki değerlerin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu, tam rekanalizasyon grubunda ise takip değerlerinin diğer gruplara nazaran daha yüksek olduğu görüldü. Bunun nedeni, enflamasyonun, venöz trombüsün hem oluşumunda hem de çözünmesinde temel bir mekanizma olmasıdır. Lökosit infiltrasyonu, erken dönemde baskın olarak nötrofiller ile ve daha sonraki evrelerde baskın olarak monositler ve makrofajlar ile düzenlenir. Lökositler, trombüsün erken parçalanması veya trombüsün stabilizasyonu ardından çözülmesi ile sonuçlanan intravasküler yara iyileşme sürecinin bir parçasıdır. Lökositler, fagositoz yoluyla trombüs çözünürlüğünü ve pıhtılaşma faktörü klerensini düzenler (129). Nötropeninin, hayvan modellerinde, normal fibrinolitik aktiviteyi ve trombüs kollajen döngüsünü değiştirerek DVT'nin çözünmesini bozduğu gösterilmiştir (130).

İlk başvuru anında gecikmiş rekanalizasyon grubundaki WBC ve NEU değerlerinin diğer gruplara nazaran yüksek olması akut DVT'ye bağlı ven duvarı hasarı ile ilişkili olabilir, takip sürecindeki medyan WBC ve NEU değerlerinin tam rekanalizasyon grubunda diğer gruplara nazaran yüksek olması ise uzun dönem lökosit aracılı venöz remodeling ile ilişkili olabilir (129). Ancak, hastaların takiplerindeki hematolojik parametrelerin çoğunun ilk başvuru değerlerine göre değişiklik göstermesine rağmen, kısıtlı sayıdaki tedavi grupları arasında anlamlı fark tespit edilmesi nedeniyle, hastaların başvuru anındaki ve takiplerindeki parametrelerin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilmesi için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

SONUÇLAR

Çalışmamızda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilimdalı'na başvuran veya konsülte edilen derin ven trombozu (DVT) hastalarında, kullandıkları oral antikoagülan ilaçların (apixaban, rivaroxaban ve warfarin), başvuru anındaki ve takiplerindeki hematolojik parametreler ile bu parametrelerden elde edilen enflamatuvar belirteçlerin tedavi etkinliğiyle ilişkisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. DVT tedavisi uygulanan hastalarda venöz rekanalizasyon her üç ilaç (apixaban, rivaroxaban, warfarin) için de aynı sürede başlamaktadır.
2. DVT rekanalizasyonunun tamamlanması rivaroxaban alan hastalarda warfarin alan hastalara nazaran daha hızlı gerçekleşirken, apixaban ile rivaroxaban ve warfarin alan hastalar arasında anlamlı fark göstermemektedir.
3. DVT tedavisi için apixaban, rivaroxaban ve warfarin alan hastaların bir yıllık takip süresinde VTE rekürensleri arasında anlamlı fark görülmemiştir.
4. İlk başvuru anında ilio-femoral yerleşimli DVT görülen hastaların RDW değerinin kalf yerleşimli DVT görülen hastalara nazaran anlamlı olarak yüksek olduğu saptanırken, femoro-popliteal yerleşimli DVT görülen hastalar ile kalf ve ilio-femoral yerleşimli DVT görülen hastaların kan parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
5. Akut DVT'ye eşlik eden akut PE görülen hastalarda ilk başvuru anındaki MCV değerlerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

6. Akut DVT hastalarının ilk başvuru anındaki kan parametreleri ile trombüs yükleri arasında korelasyon saptanmamıştır.
7. VTE rekürensi olmayan hastaların takiplerinde HCT, PLT, LYM değerlerinin arttığı; WBC, NEU, NLR, MPV/LYMR değerlerinin azaldığı tespit edilmiştir.
8. VTE rekürensi olan hastaların başvuru anındaki kan parametreleri ile takiplerindeki medyan kan parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
9. VTE rekürensi olan ve olmayan grupların hem ilk başvuru kan parametreleri hem de takip medyan kan parametreleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.
10. DVT hastaları bir yıllık takip sonundaki rekanalizasyon durumlarına (tam, kısmi, gecikmiş) göre gruplandırıldığında tüm gruplarda medyan HCT değerinin arttığı; medyan WBC, NEU ve NLR değerlerinin azaldığı tespit edilmiştir.
11. DVT hastalarının ilk başvuru anındaki kan parametre değerleri ile rekanalizasyon grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.
12. Tam rekanalizasyon grubundaki takip medyan WBC ve NEU değerlerinin kısmi rekanalizasyon grubuna nazaran anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiş; gecikmiş rekanalizasyon grubu ile kısmi ve tam rekanalizasyon grubundaki takip medyan kan parametre değerleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.
13. DVT hastaları kullandıkları oral antikoagülanlara (apixaban, rivaroxaban, warfarin) göre gruplandırıldığında hastaların takip medyan kan parametre değerleri ile ilaç grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Bu araştırma sonucunda, kan parametrelerinin; akut DVT'nin prezentasyonu ve prognozu hakkında fikir verebileceği ve tedavi sonuçları ile ilişkili olduğu görülmüştür. Akut DVT hastalarında kan parametrelerinin yakından izlenmesi yararlı olacaktır. Ancak, izlenen bazı kan parametreleri rekanalizasyon ve rekürens gruplarına göre azalış ve artış göstermektedir. Ayrıca, hastaların takiplerinde izlenen kan parametreleri; apixaban, rivaroxaban, warfarin ilaç grupları arasında farklılık göstermemektedir. Bu nedenle, kan parametreleri, yeni nesil oral antikoagülanlar ve warfarinin etkinliğinin değerlendirilmesinde etkin ölçütler değildir. Bununla beraber, apixaban, rivaroxaban, warfarin ilaç grupları arasında rekanalizasyon ve VTE rekürensi oranları değişmemekte, yeni nesil oral antikoagülanlardan rivaroxaban kullanan hastalarda warfarin kullananlara nazaran daha erken tam rekanalizasyon görülmektedir. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ise kullanılacak kan parametrelerinin belirlenebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Derin ven trombozunun (DVT) temel tedavisi, heparin ve türevleri ile oral antikoagülan kullanımını kapsamaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar; klasik hemogram parametrelerinin ve bu parametrelerin oranlarından elde edilen belirteçlerin, kardiyovasküler ve trombotik bozukluklar üzerinde, teşhis amaçlı kullanılabileceğini veya prognostik olarak anlamlı olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada, DVT'li hastaların, yeni nesil oral antikoagülanlar ve warfarin ile tedavisi sırasında; venöz doppler ultrasonografi görüntülemelerinin ve venöz tromboemboli nüks durumlarının taranarak; hematolojik parametre ve oranlarının, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılması hedeflenmiştir.

Ocak 2013-Mart 2019 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından değerlendirilen, semptomlarının başlamasından sonraki bir hafta içinde DVT tanısı alarak oral antikoagülan tedavi (apixaban, rivaroxaban, warfarin) başlanan takipli 109 hasta dosyası, retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların; ilk verileri, ultrasonografi tanı tarihinden sonraki 1., 3., 6. ve 12. ay takiplerindeki; hematokrit değerleri (HCT), ortalama trombosit hacimleri (MPV), beyaz kan hücre sayıları (WBC), nötrofil sayıları (NEU), lenfosit sayıları (LYM), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), ortalama korpüsküler hacimleri (MCV), nötrofil-lenfosit oranları (NLR), platelet-lenfosit oranları (PLR), MPV-lenfosit oranları (MPV/LYMR), MPV-platelet oranları (MPV/PLTR), aldıkları oral antikoagülan tedavi ile takiplerinde uygulanan doppler ultrasonografi tetkiklerindeki rekanalizasyon yanıtları ve görülen venöz tromboemboli nüksü arasındaki ilişki incelenmiştir.

Hastaların 68'i (%63) erkek, 41'i (%37) kadındır. Yaş ortalaması $56,3 \pm 16,75$ dir. İlio-femoral DVT 41 hastada, femoro-popliteal DVT 60 hastada, distal DVT 8 hastada görülmüştür. 7 hastada venöz tromboemboli rekürensi görülmüştür. Takip sonunda, 49 (%44,9) hastada tam, 39 (%35,8) hastada kısmi ve 21 (%19,3) hastada gecikmiş rekanalizasyon yanıtı gelişmiştir. RDW'nin; ilio-femoral grupta kalf grubuna nazaran anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,046$). MCV'nin; DVT+PE grubunda izole DVT grubuna nazaran anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,016$). Rivaroxaban grubunda, warfarin grubuna nazaran tam rekanalizasyonun daha erken geliştiği ($p=0,006$); tüm rekanalizasyon gruplarının takiplerindeki medyan WBC, NEU, NLR parametrelerinin başvuru anındaki değerlerine nazaran anlamlı olarak düştüğü (tam: $p=0,009$; $p=0,001$; $p=0,000$ kısmi: $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,005$ gecikmiş: $p=0,017$; $p=0,013$; $p=0,039$) ve kan parametrelerinin ilaç grupları arasında anlamlı fark göstermediği saptanmıştır. Tam rekanalizasyon grubunda takip medyan WBC ve NEU parametrelerinin kısmi rekanalizasyon grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,025$; $p=0,020$).

DVT'li hastaların, başvuru anındaki ve takiplerindeki hematolojik parametreler tedavi sonuçlarına göre farklılık göstermektedir; ancak, uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde etkin ölçütler değildir.

Anahtar kelimeler: Venöz Tromboz, Antikoagülanlar, Hematolojik testler

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS AND WARFARIN IN DEEP VEIN THROMBOSIS WITH SIMPLE BLOOD PARAMETERS

SUMMARY

The main treatment of deep vein thrombosis (DVT) includes the use of heparin and its derivatives and oral anticoagulants. Recent researches show that classical hemogram parameters and markers obtained from the ratios of these parameters can be used for diagnostic purposes or can be prognostic in terms of cardiovascular and thrombotic disorders. In this study, during the treatment of DVT patients with novel oral anticoagulants and warfarin; hematological parameters and ratios are intended to be used in the evaluation of treatment effectiveness by scanning venous doppler ultrasonography imaging and venous thromboembolism recurrence.

Medical records, of the 109 patients which were evaluated between January 2013 and March 2019 by the Department of Cardiovascular Surgery of Trakya University Faculty of Medicine and given oral anticoagulant therapy (apixaban, rivaroxaban, warfarin) within a week after the onset of symptoms, were retrospectively investigated. The data of the patients and hematocrit values (HCT), mean platelet volumes (MPV), white blood cell counts (WBC), neutrophil counts (NEU), lymphocyte counts (LYM), red cell distribution width (RDW), mean corpuscular volumes (MCV), neutrophil- lymphocyte ratios (NLR), platelet-lymphocyte ratios (PLR), MPV-lymphocyte ratios (MPV / LYMR), MPV-platelet ratios (MPV / PLTR) at the initial, 1st, 3rd, 6th and 12th-month follow-up after the diagnosis date of ultrasonography were

examined according to recanalization responses in the doppler ultrasonographic examinations and venous thromboembolism recurrence with oral anticoagulant therapy.

68 (63%) of the patients are male and 41 (37%) are female. The average age is 56.3 ± 16.75 . Ilio-femoral DVT in 41 patients, femoropopliteal DVT in 60 patients, and distal DVT in 8 patients were diagnosed. Venous thromboembolism recurrence was observed in 7 patients. At the end of follow-up, complete recanalization in 49 (44.9%) patients, partial recanalization in 39 (35.8%) patients and delayed recanalization in 21 (19.3%) patients have developed. RDW was found to be increased in the ilio-femoral group significantly compared to the calf group ($p=0.046$). MCV was found to be increased significantly in the DVT+PE group compared to the isolated DVT group ($p=0.016$). Complete recanalization occurs earlier in rivaroxaban group than in warfarin group ($p=0.006$). Median WBC, NEU, NLR parameters in the follow-up of all recanalization groups decreased significantly compared to the time of diagnosis (complete: $p=0.009$, $p=0.001$, $p=0.000$ partial: $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.005$ delayed: $p=0.017$, $p=0.013$, $p=0.039$) and it was found that these parameters did not differ between drug groups. In the complete recanalization group, the median WBC and NEU parameters were higher than the partial recanalization group ($p=0.025$, $p=0.020$).

The hematological parameters of patients with DVT at the time of diagnosis and follow-up differ according to the treatment results; however, they are not effective criteria for evaluating the efficiency of the treatment.

Key words: Venous Thrombosis, Anticoagulants, Hematologic Tests

KAYNAKLAR

1. Hardy TJ, Bevis PM. Deep vein thrombosis. Surg. 2019;37(2):67-72.
2. Fowkes FJI, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: Systematic review. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2003;25(1):1-5.
3. Mahan CE, Holdsworth MT, Welch SM, Borrego M, Spyropoulos AC. Deep-vein thrombosis: A United States cost model for a preventable and costly adverse event. Thromb Haemost 2011;106(09):405-415.
4. Bozkurt AK. Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu.; 2016.
5. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur. Heart J. 2018;39(47):4208-4218.
6. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of . Eur. Heart J. 2020;41(4):543-603.
7. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016;149(2):315-352.
8. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. J. Thromb. Haemost. 2010;8(11):2436-2442.
9. Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2015;(6). doi:10.1002/14651858.CD010956.pub2.

10. Rezende SM, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Hematologic variables and venous thrombosis: red cell distribution width and blood monocyte count are associated with an increased risk. *Haematologica* 2014;99(1):194-200.
11. Brækkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Hansen J-B. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromsø study. *Haematologica* 2010;95(2):270 LP - 275.
12. Warny M, Helby J, Birgens HS, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Arterial and venous thrombosis by high platelet count and high hematocrit: 108 521 individuals from the Copenhagen General Population Study. *J. Thromb. Haemost.* 2019;17(11):1898-1911.
13. Yavaş S. Derin Ven Trombozunun Doğal Seyri ve Komplikasyonları. İçinde: Polat A, Akay HT, Köksal C, Bozkurt AK, ed. *Damar. 1. baskı* İstanbul: Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği; 2019:577-585.
14. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28(3):370-372.
15. Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation* 2014;130(10):829-836.
16. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Aleksic N, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am. J. Med.* 2002;113(8):636-642.
17. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil Extracellular Trap (NET) Impact on Deep Vein Thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(8):1777-1783.
18. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann. Intern. Med.* 2005;143(10):697-706.
19. Anderson Jr FA, Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am. J. Hematol.* 2007;82(9):777-782.
20. Cook D, Douketis J, Crowther MA, Anderson DR. The diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in medical-surgical intensive care unit patients. *J. Crit. Care* 2005;20(4):314-319.
21. Kakkar V V, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969;294(7614):230-233.
22. Uzun Ş, Sarıcaoğlu F, Çeliker V. Derin ven trombozu. *Türkiye Klin. J. Med. Sci.* 2007;27(6):853-861.
23. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(3):484-490.

24. Rocha AT, Paiva EF, Lichtenstein A, Milani Jr R, Cavalheiro-Filho C, Maffei FH. Risk-assessment algorithm and recommendations for venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Vasc. Health Risk Manag.* 2007;3(4):533.
25. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel).* 2018;10(10). doi:10.3390/cancers10100380.
26. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89(03):493-498.
27. Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Büller HR. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346(8990):1593-1596.
28. Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2016;14(5):964-972.
29. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PDC. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001;357(9267):1485-1489.
30. Butros SR, Liu R, Oliveira GR, Ganguli S, Kalva S. Venous compression syndromes: clinical features, imaging findings and management. *Br. J. Radiol.* 2013;86(1030):20130284.
31. Kibbe MR, Ujiki M, Goodwin AL, Eskandari M, Yao J, Matsumura J. Iliac vein compression in an asymptomatic patient population. *J. Vasc. Surg.* 2004;39(5):937-943.
32. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann. Intern. Med.* 1996;125(1):1-7.
33. Myers DD. Pathophysiology of venous thrombosis. *Phlebology* 2015;30(1_suppl):7-13.
34. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Temel Patoloji. 9. baskı. Elsevier Ltd; 2014.
35. Diamond PT, Macciocchi SN. Predictive Power of Clinical Symptoms in Patients With Presumptive Deep Venous Thrombosis. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 1997;76(1):49-51.
36. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 2016;388(10063):3060-3073.
37. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2003;349(13):1227-1235.
38. Dumantepe M. Derin Ven Trombozu: Korunma ve Tedavi. İçinde: Polat A, Akay HT, Köksal C, Bozkurt AK, ed. *Damar*. 1. baskı İstanbul: Ulusal Vasküler ve Endovasküler

Cerrahi Derneği; 2019:603-618.

39. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med. Imaging* 2005;5(1):6.
40. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, Lake E, Donadini M, Cheng J, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2010;303(5):438-445.
41. de Valois JC, van Schaik CC, Verzijlbergen F, van Ramshorst B, Eikelboom BC, Meuwissen OJAT. Contrast venography: from gold standard to “golden backup” in clinically suspected deep vein thrombosis. *Eur. J. Radiol.* 1990;11(2):131-137.
42. Arnoldussen CWKP, Wittens CHA. An Imaging Approach to Deep Vein Thrombosis and the Lower Extremity Thrombosis Classification. *Phlebol. J. Venous Dis.* 2012;27(1_suppl):143-148.
43. Abdalla G, Fawzi Matuk R, Venugopal V, Verde F, Magnuson TH, Schweitzer MA, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance venography in the detection of deep venous thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Radiol.* 2015;70(8):858-871.
44. Haig Y, Enden T, Grøtta O, Kløw N-E, Slagsvold C-E, Ghanima W, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(2):e64-e71.
45. Lip GY, Hull RD. Overview of the treatment of lower extremity deep vein thrombosis. Geraldine F, ed. UpToDate 2019. cited: 2019 Sep 26. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-lower-extremity-deep-vein-thrombosis-dvt>
46. Lip GY, Hull RD. Venous thromboembolism: Initiation of anticoagulation (first 10 days). Geraldine F, ed. UpToDate 2019. cited: 2019 Sep 26. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/venous-thromboembolism-initiation-of-anticoagulation-first-10-days>
47. Othieno R, Okpo E, Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;2018(1). doi:10.1002/14651858.CD003076.pub3.
48. Douketis JD. Treatment of deep vein thrombosis: What factors determine appropriate treatment? *Can. Fam. Physician* 2005;51(FEB.):217-223.
49. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;342:d3036.
50. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegou P, Duhamel E, et al. Six months

vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *Jama* 2015;314(1):31-40.

51. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92(2):199-205.
52. Kovacs MJ, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Patients with a first symptomatic unprovoked deep vein thrombosis are at higher risk of recurrent venous thromboembolism than patients with a first unprovoked pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2010;8(9):1926-1932.
53. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383(9920):880-888.
54. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, et al. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(13):1587 LP - 1597.
55. Hull RD, Garcia DA, Allison EB. Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects. UpToDate 2019. Jennifer ST, ed. UpToDate 2019. cited: 2019 Nov 4. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/heparin-and-lmw-heparin-dosing-and-adverse-effects>
56. Blick SKA, Orman JS, Wagstaff AJ, Scott LJ. Fondaparinux Sodium. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2008;8(2):113-125.
57. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, Heller J, Evans AS, Adams DH, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(21):2519 LP - 2532.
58. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. An Improved Definition of Immune Heparin-Induced Thrombocytopenia in Postoperative Orthopedic Patients. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(20):2518-2524.
59. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):141S-159S.
60. Mumoli N, Invernizzi C, Luschi R, Carmignani G, Camaiti A, Cei M. Phlegmasia Cerulea Dolens. *Circulation* 2012;125(8):1056-1057.
61. Suwanabol PA, Tefera G, Schwarze ML. Syndromes Associated With the Deep Veins: Phlegmasia Cerulea Dolens, May-Thurner Syndrome, and Nutcracker Syndrome. *Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther.* 2010;22(4):223-230.
62. Chinsakchai K, ten Duis K, Moll FL, de Borst GJ. Trends in management of phlegmasia cerulea dolens. *Vasc. Endovascular Surg.* 2011;45(1):5-14.
63. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, Shi Q, Erwin PJ, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J. Vasc. Surg.* 2012;55(5):1463-

1473.

64. Illig KA, Doyle AJ. A comprehensive review of Paget-Schroetter syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2010;51(6):1538-1547.
65. Kucher N. Deep-Vein Thrombosis of the Upper Extremities. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(9):861-869.
66. Kraaijpoel N, van Es N, Porreca E, Büller HR, Di Nisio M. The diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis: A review of the literature. *Thromb. Res.* 2017;156:54-59.
67. Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR, Kearney MR, Daughety MM, Hum J, et al. Venous thrombosis in unusual sites: A practical review for the hematologist. *Eur. J. Haematol.* 2019;102(1):53-62.
68. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2002;88(09):407-414.
69. Linkins L-A, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003;139(11):893-900.
70. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2014;48(5):565-575.
71. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br. J. Haematol.* 2009;145(3):286-295.
72. Gültekin B, Beyazpınar S. Antikoagülanlar. İçinde: Polat A, Akay HT, Köksal C, Bozkurt AK, ed. *Damar. 1. baskı* İstanbul: Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Derneği; 2019:586-596.
73. Gür Ö, Gürkan S, Çakır H, Özkaramanlı Gür D, Donbaloğlu O, Ege T, et al. Derin Ven Trombozu Bulunan Hastalarda Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi Evaluation of Treatment Activity in Patients With Deep Venous Thrombosis.; 2012.
74. Ciccone MM, Cortese F, Corbo F, Corrales NE, Al-Momen AK, Silva A, et al. Bemiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: A review. *Vascul. Pharmacol.* 2014;62(1):32-37.
75. Hull RD, Lip GYH. Venous thromboembolism: anticoagulation after initial management. UpToDate 2019. Geraldine F, ed. UpToDate 2019. cited: 2019 Nov 4. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/venous-thromboembolism-anticoagulation-after-initial-management>
76. Baş DF, Topçuoğlu MA, Arsava EM. Yeni antikoagülanlar perspektifinde atriyal fibrilasyon ve inme. *Türk Beyin Damar Hast. Derg.* 2013;19(2):35-45.

77. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: Evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124(12):1968-1975.
78. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban-an oral, direct Factor Xa inhibitor-compared with other anticoagulants. *Thromb. Res.* 2011;127(6):497-504.
79. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(26):2499-510.
80. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(9):799-808.
81. Connolly SJ, Milling Jr TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(12):1131-1141.
82. Dong Y, Wang Y, Ma R-L, Liu M, Gao J, Su W, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Thrombolysis* 2019;48(3):400-412.
83. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(8):711-719.
84. Raskob G, Ageno W, Cohen AT, Brekelmans MPA, Grosso MA, Segers A, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e228-e236.
85. Jezovnik MK, Poredos P. Factors influencing the recanalisation rate of deep venous thrombosis. *Int. Angiol.* 2012.
86. Zhang C, Fu Q, Zhao Y, Mu S, Liu L. Short-term anticoagulant therapy and thrombus location are independent risk factors for delayed recanalization of deep vein thrombosis. *Med. Sci. Monit.* 2016;22:219-225.
87. Porter JM, Moneta GL, An International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in venous disease: An update. *J. Vasc. Surg.* 1995. doi:10.1016/S0741-5214(95)70195-8.
88. van Ramshorst B, van Bemmelen PS, Hoeneveld H, Faber JAJ, Eikelboom BC. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. *Circulation* 1992;86(2):414-419.
89. Meissner MH, Zierler BK, Bergelin RO, Chandler WL, Strandness DE. Coagulation, fibrinolysis, and recanalization after acute deep venous thrombosis. *J. Vasc. Surg.* 2002;35(2):278-285.
90. Young L, Ockelford P, Milne D, Rolfe-vyson V, Mckelvie S HP. Post-treatment residual

- thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *J. Thromb. Haemost.* 2006;4(9):1919-1924.
91. van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of Study Setting on Anticoagulation Control: A Systematic Review and Metaregression. *Chest* 2006;129(5):1155-1166.
 92. Jeraj L, Jezovnik MK, Poredos P. Rivaroxaban versus warfarin in the prevention of post-thrombotic syndrome. *Thromb. Res.* 2017;157:46-48.
 93. Prandoni P, Ageno W, Mumoli N, Zanatta N, Imberti D, Visonà A, et al. Recanalization rate in patients with proximal vein thrombosis treated with the direct oral anticoagulants. *Thromb. Res.* 2017;153:97-100.
 94. Carter RLR, Talbot K, Hur WS, Meixner SC, Van Der Gugten JG, Holmes DT, et al. Rivaroxaban and apixaban induce clotting factor Xa fibrinolytic activity. *J. Thromb. Haemost.* 2018;16(11):2276-2288.
 95. Spinhakis N, Gue Y, Farag M, Srinivasan M, Wellsted D, Arachchilage DRJ, et al. Apixaban enhances endogenous fibrinolysis in patients with atrial fibrillation. *EP Eur.* 2019;21(9):1297-1306.
 96. Ishibashi Y, Matsui T, Yamagishi S. Apixaban exerts anti-inflammatory effects in mesangial cells by blocking thrombin/protease-activated receptor-1 system. *Thromb. Res.* 2014;134(6):1365-1367.
 97. Terry CM, He Y, Cheung AK. Rivaroxaban improves patency and decreases inflammation in a mouse model of catheter thrombosis. *Thromb. Res.* 2016;144:106-112.
 98. de Athayde Soares R, Matielo MF, Brochado Neto FC, Nogueira MP, Almeida RD, Sacilotto R. Comparison of the recanalization rate and postthrombotic syndrome in patients with deep venous thrombosis treated with rivaroxaban or warfarin. *Surg. (United States)* 2019. doi:10.1016/j.surg.2019.05.030.
 99. Meissner MH, Manzo RA, Bergelin RO, Markel A, Strandness DE. Deep venous insufficiency: The relationship between lysis and subsequent reflux. *J. Vasc. Surg.* 1993;18(4):596-608.
 100. O'Shaughnessy AM, FitzGerald DE. The patterns and distribution of residual abnormalities between the individual proximal venous segments after an acute deep vein thrombosis. *J. Vasc. Surg.* 2001;33(2):379-384.
 101. Kahn SR, Galanaud J-P, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J. Thromb. Thrombolysis* 2016;41(1):144-153.
 102. Prandoni P, Frulla M, Sartor D, Concolato A, Girolami A. Venous abnormalities and the post-thrombotic syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2005;3(2):401-402.
 103. Jeraj L, Jezovnik MK, Poredos P. Insufficient Recanalization of Thrombotic Venous Occlusion-Risk for Postthrombotic Syndrome. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2017;28(7):941-

944.

104. Hirmerova J, Seidlerova J, Chudacek Z. The Prevalence of Concomitant Deep Vein Thrombosis, Symptomatic or Asymptomatic, Proximal or Distal, in Patients With Symptomatic Pulmonary Embolism. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018;24(8):1352-1357.
105. Cordeanu E-M, Lambach H, Heitz M, Di Cesare J, Mirea C, Faller A-M, et al. Pulmonary Embolism and Coexisting Deep Vein Thrombosis: A Detrimental Association? *J. Clin. Med.* 2019;8(6):899.
106. Cohen AT, Hamilton M, Bird A, Mitchell SA, Li S, Horblyuk R, et al. Comparison of the Non-VKA oral anticoagulants apixaban, dabigatran, and rivaroxaban in the extended treatment and prevention of venous thromboembolism: Systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(8). doi:10.1371/journal.pone.0160064.
107. Moore AJE, Wachsmann J, Chamrath MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018;8(3):225-243.
108. Turner SJ, Ketch TR, Gandhi SK, Sane DC. Routine hematologic clinical tests as prognostic markers in patients with acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2008;155(5):806-816.
109. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease-The Framingham Study: A 34-year follow-up. *Am. Heart J.* 1994;127(3):674-682.
110. Barbui T, Finazzi G, De Gaetano G, Marchioli R, Tognoni G, Patrono C, et al. Polycythemia vera: The natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann. Intern. Med.* 1995;123(9):656-664.
111. Jensvoll H, Blix K, Braekkan SK, Hansen J-B. Platelet count measured prior to cancer development is a risk factor for future symptomatic venous thromboembolism: the Tromso Study. *PLoS One* 2014;9(3):e92011.
112. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005;104(12):2822-2829.
113. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Stormer J, Hansen JB. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromso Study. *J. Thromb. Haemost.* 2010;8(1):157-162.
114. Bucciarelli P, Maino A, Felicetta I, Abbattista M, Passamonti SM, Artoni A, et al. Association between red cell distribution width and risk of venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 2015;136(3):590-594.
115. Riedl J, Posch F, Königsbrügge O, Lötsch F, Reitter E-M, Eigenbauer E, et al. Red Cell Distribution Width and Other Red Blood Cell Parameters in Patients with Cancer: Association with Risk of Venous Thromboembolism and Mortality. *ten Cate H, ed. PLoS One* 2014;9(10):e111440.

116. George TI. Automated hematology instrumentation. UpToDate 2019. Tirnauer JS, ed. UpToDate 2019. cited: 2019 Nov 4. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/automated-hematology-instrumentation>
117. Ellingsen TS, Lappegård J, Skjelbakken T, Brækkan SK, Hansen J-B. Red cell distribution width is associated with incident venous thromboembolism (VTE) and case-fatality after VTE in a general population. *Thromb. Haemost.* 2015;113(01):193-200.
118. Tichelaar YIGV, Kluin-Nelemans HJC, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb. Haemost.* 2012;107(5):827-837.
119. Jala VR, Haribabu B. Leukotrienes and atherosclerosis: new roles for old mediators. *Trends Immunol.* 2004;25(6):315-322.
120. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2009;2(6):656-662.
121. Nunez J, Minana G, Bodi V, Nunez E, Sanchis J, Husser O, et al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. *Curr. Med. Chem.* 2011;18(21):3226-3233.
122. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2015;26(7):680-681.
123. Toptas M, Akkoc I, Savas Y, Uzman S, Toptas Y, Can MM. Novel hematologic inflammatory parameters to predict acute mesenteric ischemia. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2016;27(2). Available at: https://journals.lww.com/bloodcoagulation/Fulltext/2016/03000/Novel_hematologic_inflammatory_parameters_to.3.aspx.
124. Bakirci EM, Topcu S, Kalkan K, Tanboga IH, Borekci A, Sevimli S, et al. The Role of the Nonspecific Inflammatory Markers in Determining the Anatomic Extent of Venous Thromboembolism. *Clin. Appl. Thromb.* 2015;21(2):181-185.
125. Grimnes G, Horvei LD, Tichelaar V, Brækkan SK, Hansen J-B. Neutrophil to lymphocyte ratio and future risk of venous thromboembolism and mortality: the Tromsø Study. *Haematologica* 2016;101(10):e401-e404.
126. Ming L, Jiang Z, Ma J, Wang Q, Wu F, Ping J. Platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet indices in patients with acute deep vein thrombosis. *Vasa - Eur. J. Vasc. Med.* 2018. doi:10.1024/0301-1526/a000683.
127. Han JS, Park TS, Cho SY, Joh JH, Ahn HJ. Increased mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in Korean patients with deep vein thrombosis. *Platelets* 2013;24(8):590-593.
128. Kirchhof P, Ezekowitz MD, Purmah Y, Schiffer S, Meng IL, Camm AJ, et al. Effects of Rivaroxaban on Biomarkers of Coagulation and Inflammation: A Post Hoc Analysis of the X-VerT Trial. *TH Open* 2020;04(01):e20-e32.
129. Prakash S, Julia H, Bijan M, Katherine M, Matthew W, E. EC, et al. Leukocytes and the

Natural History of Deep Vein Thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31(3):506-512.

130. Varma MR, Varga AJ, Knipp BS, Sukheepod P, Upchurch GR, Kunkel SL, et al. Neutropenia impairs venous thrombosis resolution in the rat. *J. Vasc. Surg.* 2003;38(5):1090-1098.



EKLER

EK-1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2019/120	
	PROTOKOL ADI	Derin Ven Trombozu Hastalarında Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar ile Varfarinin Etkinliğinin Basit Kan Parametreleri ile Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Suat CANBAZ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06/02		
	Tarih: 25.03.2019		
Fakültemiz Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Suat CANBAZ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Anıl GÜZEL'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi			

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. Üyesi F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	Mazeretli

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.

EK-2



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü



Sayı : 79056779-600 -E.325763
Konu : Araştırma ve Planlama İşleri(Genel)

25/04/2019

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 11/04/2019 tarihli ve 321822 sayılı yazı,

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Araş. Gör. Dr. Anıl GÜZEL'in tez çalışma araştırması için hastane otomasyon sistemi epikrizlerinden alınan hasta bilgilerinin geriye dönük anonim veri olarak kullanılabilmesi için izin isteği uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Abdullah TAŞ
Merkez Müdürü



Adres: Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Balkan Yerleşkesi Edirne 22030
Telefon: (0284) 235 27 31 Faks: (0284) 235 27 30
E-Posta: bashekim@trakya.edu.tr Elektronik Ağ: <http://nh.trakya.edu.tr/>

Bilgi için: Neriman ÜNAL
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:** *Derin Ven Trombozu Hastalarında Yeni Nesil Oral Antikoagülanlar ile Varfarinin Etkinliğinin Basit Kan Parametreleri ile Değerlendirilmesi*
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** *Derin Toplar Damar Tıkanıklığı Hastalarında Ağızdan Alınan Kan Sulandırıcı İlaç Tedavisinin Etkinliğinin Kan Sonuçları ile Değerlendirilmesi*
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** *Prof. Dr. Suat CANBAZ, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı*
- **Araştırmanın amacı:** *Bu çalışmada, ağızdan kan sulandırıcı ilaç kullanan Derin Toplar Damar Tıkanıklığı (Derin Ven Trombozu) hastalarında; kan sonuçlarının, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılması hedeflenmiştir*
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):** *Bu araştırma bir tez çalışmasıdır.*
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** *Araştırma, 18.03.2019 tarihinde başlayacak olup 3 ay süreyle devam edecektir.*
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** *Araştırmaya 100 gönüllünün katılması beklenmektedir.*
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** *Araştırmada gönüllüye ait dosya kayıtları geriye dönük incelenecektir. Araştırma bir dosya taraması araştırması olduğu için gönüllüye ek girişim uygulanmamaktadır. Araştırma kapsamında gönüllülerin; cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, kan değerleri, hastalığa bağlı şikayetleri, görüntüleme sonuçları ve uygulanan tedavi geriye dönük hastane kayıtlarından incelenecektir. Araştırmada gönüllülere ait kimlik bilgileri kullanılmamaktadır.*
- **Araştırmanın deneysel kısımları:** *Araştırma dosya taraması araştırması olduğundan araştırmada deneysel kısım bulunmamaktadır.*

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:** *Araştırma, dosya taraması araştırması olduğundan; araştırmada, farklı uygulama ve girişim bulunmamaktadır.*
- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** *Araştırmaya, Derin Toplar Damar Tıkanıklığı (Derin Ven Trombozu) tanısı almış ve ağızdan kan sulandırıcı ilaç kullanan hastalar dahil edilmektedir.*
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** *Araştırma, dosya taraması araştırması olduğundan doğrudan gönüllü için beklenen bir yarar bulunmamaktadır; ancak, araştırma sonuçları gelecekteki hastalar için tedavi planlanmasına yardımcı olabilir.*
- **Gönüllünün sorumlulukları:** *Araştırma, dosya taraması araştırması olduğundan; araştırmada, gönüllünün sorumluluğu bulunmamaktadır..*
- **Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar:** *Araştırma, dosya taraması araştırması olduğundan; araştırmada, gönüllünün maruz kalabileceği herhangi bir risk yoktur.*
- **Risklere karşı alınan önlemler:** *Araştırma, dosya taraması araştırması olduğundan; araştırmada, gönüllünün maruz kalabileceği herhangi bir risk yoktur.*
- **Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları:** *Araştırma geriye dönük dosya taraması araştırmasıdır. Araştırmada, gönüllüye olası yarara veya zarara neden olabilecek ek yöntem uygulanmamaktadır.*
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** *Araştırma geriye dönük dosya taraması araştırmasıdır. Araştırma, dosya taraması araştırması olduğundan; araştırmada, gönüllüye olası yarara veya zarara neden olabilecek yöntem uygulanmamaktadır.*
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** *Araştırma geriye dönük dosya taraması araştırmasıdır. Araştırma, dosya taraması araştırması olduğundan; araştırmada, gönüllüye ait ulaşım, yemek gibi masraflar bulunmamaktadır.*
- **Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler:** *Araştırma geriye dönük dosya taraması araştırmasıdır. Araştırma, dosya taraması araştırması olduğundan; gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek bir neden bulunmamaktadır.*
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** *Araştırma sonunda gönüllünün talep etmesi durumunda gönüllüye bilgi verilecektir.*
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:** *Arş. Gör. Dr. Anıl GÜZEL Tel: 0284 236 09 13 Dahili: 2410*

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

- **Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı:**
Araştırma, dosya taraması araştırması olduğundan; araştırmada, biyolojik materyal elde edilmemektedir.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum.

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- *Gönüllünün; (El yazısı ile)*

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- *Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)*

Veli ya da Vasisin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....
.....

Tarih:

- *Açıklamaları yapan araştırmacının*

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih: