



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TEDAVİSİNDE
EDOKSABAN, RİVAROKSABAN VE WARFARİNİN
REKÜRREN TROMBOZ, REKANALİZE AKIM VE
POSTTROMBOTİK SENDROM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Volkan Burak TABAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TEDAVİSİNDE
EDOKSABAN, RİVAROKSABAN VE WARFARİNİN
REKÜRREN TROMBOZ, REKANALİZE AKIM VE
POSTTROMBOTİK SENDROM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Volkan Burak TABAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman:
Prof.Dr. Yüksel Dereli

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir kalp damar cerrahlığı için çalışmayı ve çalışkanlığı öğreten anabilim dalı başkanımız, değerli hocamız *Prof.Dr. Niyazi Görmüş*'e bana kattıkları için minnettarım. Akademik olarak gelişmemize katkı veren *Prof.Dr. Erdal Ege* hocama teşekkür ederim.

Bu süreçte en büyük şanslarımdan olan, cerrahi ve akademik anlamda da her türlü desteği vermesinin yanında bizlerin iyi bir cerrah olabilmesi için her konuda destek sağlayan, engin bilgisinden çok şey öğrendiğim, öngördüğü yaklaşımları bize her zaman akademik olarak değer katan, değerli tez hocam *Prof.Dr. Yüksel Dereli* hocama üzerimdeki emekleri ve tezimi hazırlamamda olan sabrı için ayrıca teşekkür ederim.

Cerrahide bana kattığı birçok şeyin yanında akademik ve entelektüel anlamda da bizleri donanımlı hale getiren, kalp ve damar cerrahisinin modern yaklaşımlarını sayesinde edindiğimiz, her başımız sıkıştığında kapısını çaldığımız, sorunlarımıza da evladı gibi yaklaşan, değerli hocam *Doç.Dr. Ömer Tanyeli*'ye ayrıca teşekkür ederim.

Farklı yaklaşımları ve düşünceleri ile perspektifimizi genişleten *Doç.Dr. Mehmet Işık* ve *Dr. Öğr. Üyesi Serkan Yıldırım* hocalarıma çok teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz servis, ameliyathane ve yoğun bakım hemşirelerine, perfüzyonistlerimize, klinik sekreterlerimiz ve değerli personellerimize de sabırları için teşekkür ederim.

Beni yetiştiren canım annem, babam ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Zorlu uzmanlık sürecinde sürekli kahrımı çeken, hep yanımda olan ve her kararında beni cesaretlendiren, cerrahinin zorluklarını beraber aştığımız değerli eşim, kıymetlim *Merlina Taban*'a tüm kalbimle minnettarım.

Bu süreçte onu ihmal etmiş olsam da beni ihmal etmeyen, zor günlerde yüzümü güldüren, en güzel hediyemiz, biricik kızım *Azra*'ya milyonlarca kez teşekkür ederim...

Op.Dr. Volkan Burak TABAN

ÖZET

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TEDAVİSİNDE EDOKSABAN, RİVAROKSABAN VE WARFARİNİN REKÜRREN TROMBOZ, REKANALİZE AKIM VE POSTTROMBOTİK SENDROM ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Volkan Burak Taban

KONYA 2022

Amaç: Antikoagülan ilaçlar Derin Ven Trombozu (DVT) tedavisi için altın standarttır. Antikoagülan ilaç etkinliği hem rekanalize akım oluşumu hem de tedavi sırasında rekürren tromboz gelişimi ile belirlenir. Tedavi sırasında majör veya minör kanama gibi komplikasyonlar ve ileri dönemde ise Posttrombotik Sendrom (PTS) gelişebilir. Bu çalışmada DVT tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliği, kanama ve PTS gibi komplikasyon gelişme oranları araştırıldı.

Yöntem: Lokal etik kurul onayı alındıktan sonra, Ocak 2018-Aralık 2021 tarihleri arasında, kliniğimize DVT nedeniyle müracaat eden ve antikoagülan ilaç tedavisi başlanan toplam 320 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi başlangıcında ve 1, 3 ve 6.ay kontrollerinde yapılan rutin tetkikleri ve renkli doppler ultrasonografi (RDUS) sonuçları retrospektif olarak analiz edildi. Hastalar kullandığı antikoagülan ilaca göre Warfarin (n:106), Edoksaban (n:107) ve Rivaroksaban (n:107) gruplarına ayrıldı. Çalışmada hem Direkt Oral Antikoagülan (DOAK) grupları kendi arasında hem de Vitamin K Antagonisti (Warfarin) grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca tüm ilaçlara ait alt grup analizleri de yapıldı.

Bulgular: Bu çalışmada 1.ay, 3.ay ve 6.ay rekanalize akım oranları sırasıyla %68,1, %87,2 ve %92,8 olarak bulundu ve tüm segmentlerde 6.ay en yüksek açıklık olan zaman dilimi olarak göze çarpmaktadır. DVT sonrası rekanalizasyon oranlarının 1.ayda Edoksaban kullanan hastalarda en yüksek oranda, Warfarin verilen hastalarda en düşük oranda olduğu (%79,4'e karşı %61,3)(**p=0,008**), 3.ayda ise Warfarin grubunun rekanalizasyon oranlarının önemli ölçüde artarak en yüksek oranda açıklık sağladığı (%95,3), Edoksaban grubunda ise 3.ay rekanalizasyonun diğer ilaçlara göre daha az oranda gözüktüğü (%77,6) belirlenmiş ve istatistiksel anlamlılık içermiştir (**p<0,001**).

Tüm ilaç gruplarında 7 hastamızda (%2,2) majör kanama ortaya çıkmış, 62 hasta (%19,3) ise minör kanama bildirmiştir. Minör kanamalarda da DOAK üstünlüğü göze çarpmaktadır. Warfarin kullanılan hastalarda komplikasyon oranının en yüksek olduğu (%31,2), Rivaroksaban kullanılan hastalarda ise en düşük olduğu (%19,7) görülmüş ve ilgili model istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir (**X²=8,024, p=0,01**).

Bu çalışmada, 6 aylık kontroller sonrasında toplam 27 (%8,4) hastada rekürren tromboz tespit edilmiş olup, en az 7 (%6,5) hasta ile Edoksaban grubunda görülmüştür.

Posttrombotik sendrom açısından yapılan analizde, 3.ayda 94 (%29,4) hastanın orta ve şiddetli PTS ile ilişkili Villalta skorlarına sahip olduğu, 6.ayda ise bu sayının 168 (%52,5)'e ulaştığı görüldü. Warfarin kullanan hastalarda orta/şiddetli PTS ihtimalinin DOAK kullanan hastalara göre 2,04 kat arttığı (**B=0,715 p=0,005 OR=2,04**) görülmüştür.

Tartışma ve Sonuç: 1.ay 3.ay ve 6.ay rekanalize akım oranları sırasıyla %68,1, %87,2 ve %92,8 olarak görülmüş. 6.ayda tüm hastalar arasında görülen rekanalizasyon oranları 3.aydakilere göre ciddi fark içermesi nedeniyle (%87,2'ye karşı %92,8) yalnızca DOAK grubundaki ilaçların değil tüm antikoagülan tedavilerin en az 6 ay süre ile devam edilmesi ven lümen açıklığına önemli katkısı bulunabilir.

Orta-Şiddetli PTS görülme oranı 3.ayda %29,4, 6.ayda ise %52,5 olarak görüldü. Ortalama Villalta skorları ise 3.ay için $9,92\pm 4,89$, 6.ay için ise $11,67\pm 5,45$ olarak hesaplandı. İlaçlara göre PTS sıklığı değerlendirildiğinde ise DOAK grubu tedavi alan hastaların Villalta skorlarının 3.ayda Warfarin kullanan hastalara göre daha süperior sonuçlara sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu yüzden DVT'li hastalara 6 aydan kısa süreli antikoagülan tedavisi verilmesi planlanıyor ise DOAK grubu ilaçların PTS'den kaçınmak amacıyla daha üstün yarar sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Distal DVT bölgelerinde ilaç öncesi Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR) değerlerinin 1.ay NLR değerlerine göre anlamlı şekilde yüksek olduğu ve yüksek NLR değerlerine en iyi yanıt veren Rivaroksaban ($p<0,001$) grubu olduğu tespit edildi. Bu nedenle yüksek NLR değerlerine sahip Distal DVT'li hastalarda Rivaroksaban tedavisi daha etkin olabileceği gözlemlenmiştir.

Sonuçlarımız değerlendirildiğinde DVT tedavisi; uzun ve stabil bir seyir halinde süren tedavi yerine trombüs ve hasta venöz yapıların verdiği reaksiyonlara göre (rekanalizasyon, trombüs azalması vs) dinamik ve esnek bir şekilde olmalı, biyobelirteçlerin sonuçlarına göre gerektiğinde tedaviler arasında geçiş yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Posttrombotik Sendrom (PTS), İnflamasyon, Warfarin, Rivaroksaban, Edoksaban, Rekürren tromboz, Albumin, Derin Ven Trombozu (DVT)

ABSTRACT

COMPARISON OF THE EFFECTS OF EDOXABAN, RIVAROXABAN AND WARFARIN ON RECURRENT THROMBOSIS, RECANALIZED FLOW AND POSTTHROMBOTIC SYNDROME IN THE TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

Dr. Volkan Burak Taban

KONYA 2022

Aim: Anticoagulant drugs are the gold standard for Deep Vein Thrombosis (DVT) treatment. Anticoagulant drug efficacy is determined both by the formation of recanalized flow and by the development of recurrent thrombosis during treatment. Complications such as major or minor bleeding may develop during treatment, and Post-thrombotic Syndrome (PTS) may develop in the later period. In this study, the efficacy of drugs used in the treatment of DVT, and the rate of complications such as bleeding and PTS were investigated.

Method: After the approval of the local ethics committee, 320 patients who applied to our clinic due to DVT and were started on anticoagulant drug therapy between January 2018 and December 2021 were included in the study. The routine examinations and Color Doppler Ultrasonography (CDU) results of the patients at the beginning of the treatment and at the 1st, 3rd and 6th month follow-ups were analyzed retrospectively. The patients were divided into Warfarin (n:106), Edoxaban (n:107) and Rivaroxaban (n:107) groups according to the anticoagulant drug they used. In the study, Direct Oral Anticoagulant (DOAC) drugs were compared both among themselves and with the Vitamin K Antagonist (Warfarin) group, and subgroups were also analyzed.

Results: In this study, the 1st, 3rd and 6th month recanalized flow rates were found to be 68.1%, 87.2% and 92.8%, respectively, and the 6th month was the time period with the highest patency in all segments. At 1 month after DVT, recanalization rates were highest in patients using Edoxaban and lowest in patients given Warfarin (79.4% vs. 61.3%) (**p=0.008**). In the 3rd month, it was determined that the recanalization rates of the Warfarin group increased significantly and the highest rate of patency was observed (95.3%), while the 3rd month recanalization of the Edoxaban group was observed at a lower rate than the other drugs (77.6%). These findings were statistically significant (**p<0.001**).

Major bleeding occurred in 7 patients (2.2%) in all drug groups, while 62 patients (19.3%) reported minor bleeding. The superiority of DOAC is also observed in minor bleedings. The complication rate was highest (31.2%) in patients using warfarin, and lowest (19.7%) in patients using Rivaroxaban, and the relevant model was statistically significant (**X²=8.024, p=0.01**).

Recurrent thrombosis was detected in a 27 (8.4%) patients after 6-month controls, and the least recurrent thrombosis was observed in the Edoxaban group with 7 (6.5%) patients.

In the analysis for post-thrombotic syndrome, it was seen that 94 (29.4%) patients had Villalta scores in the moderate and severe PTS level at 3 months, and this number reached 168 (52.5%) at 6 months. It was observed that the probability of moderate/severe PTS in patients using warfarin was 2.04 times higher than patients using DOAC (**B=0.715 p=0.005 OR=2.04**).

Discussion and Conclusion: Recanalized flow rates at 1st, 3rd, and 6th months were found to be 68.1%, 87.2%, and 92.8%, respectively, and were highest in patients using Edoxaban and lowest in patients given Warfarin at month 1 (**79%, 4 vs. 61.3% (p=0.008)**). Since the recanalization rates observed among all patients at 6 months are significantly different from those at 3 months (87.2% vs. 92.8%), the continuation of all anticoagulant treatments for at least 6 months, not only DOAC, may contribute significantly to the patency.

The incidence of moderate-severe PTS was 29.4% at the 3rd month and 52.5% at the 6th month. Mean Villalta scores were calculated as 9.92 ± 4.89 for the 3rd month and 11.67 ± 5.45 for the 6th month. When the frequency of PTS was evaluated, it was seen that the Villalta scores of the DOAC group patients give better results than the patients using Warfarin at the 3rd month. Therefore, if patients with DVT are to be given anticoagulant therapy for less than 6 months, it may be more beneficial to give the DOAC group in order to avoid PTS.

It was determined that the pre-drug Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR) was significantly higher in the distal DVT regions compared to the 1st month, and the group that responded best to high NLR values was the Rivaroxaban (**p<0.001**) group. Therefore, Rivaroxaban treatment may be more effective in distal DVTs with high NLR.

DVT treatment should be dynamic and flexible according to the reactions of thrombus and venous structures (recanalization, thrombus reduction, etc.) instead of a long and stable treatment. When the results of the biomarkers are evaluated, if necessary, switching between treatments should be done.

Keywords: Post-thrombotic Syndrome (PTS), Inflammation, Warfarin, Rivaroxaban, Edoxaban, Recurrent thrombosis, Albumin, Deep Vein Thrombosis (DVT)

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 VENÖZ TROMBOEMBOLİZM (VTE).....	3
2.1.1 VTE TANIMI	3
2.1.2 VTE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.2 DERİN VEN TROMBOZU (DVT).....	4
2.2.1 DVT TANIMI	4
2.2.2 DVT EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.2.3 DVT RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.2.3.1 Edinsel Risk Faktörleri	6
2.2.3.2 Kalıtsal Risk Faktörleri.....	10
2.2.4 DVT ETYOLOJİSİ	12
2.2.5 DVT PATOFİZYOLOJİSİ	14
2.2.6 DVT KLİNİĞİ VE TEŞHİSİ	19
2.2.6.1 Öykü ve Fizik Muayene.....	20
2.2.6.2 Wells Skorlama Sistemi.....	22
2.2.6.3 Laboratuvar	24
2.2.6.4 Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)	28
2.2.6.5 MR Venografi-BT Venografi.....	28
2.2.6.6 Pulmoner BT Anjiyografi	29
2.2.6.7 Venografi	29
2.2.7 DVT KLİNİK SEYRİ VE KOMPLİKASYONLARI	30
2.2.7.1 Rekanalize Akım	31
2.2.7.2 Rekürren Tromboz.....	32

2.2.7.3 Posttrombotik Sendrom (PTS)	33
2.2.7.4 Pulmoner Emboli (PE).....	37
2.2.7.5 Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH)	38
2.2.7.6 Phlegmasia Cerulea Dolens (PCD)	39
2.2.7.7 Phlegmasia Alba Dolens (PAD)	39
2.2.8 DVT TEDAVİSİ	40
2.2.8.1 Antikoagülan İlaçlar	41
2.2.8.1.1 Heparin.....	42
2.2.8.1.2 Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)	43
2.2.8.1.3 Vitamin K Antagonisti (VKA)-Warfarin	44
2.2.8.1.4 Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK)	45
2.2.8.1.4.1 Rivaroksaban	47
2.2.8.1.4.2 Edoksaban.....	47
2.2.8.1.4.3 Apiksaban	47
2.2.8.1.4.4 Dabigatran	48
2.2.8.2 Diğer Tedaviler.....	48
2.2.9 DVT TEDAVİ SÜRESİ	49
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	50
3.1 Hasta Seçimi	50
3.2 İstatiksel Yöntemler	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA	101
6. SONUÇ	111
7. KAYNAKLAR	112
8. ETİK KURUL ONAYI	121

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1 Kalıtsal Risk Faktörleri	5
Tablo 2.2 Edinsel Risk Faktörleri.....	6
Tablo 2.3 Koagülasyon Faktörleri.....	16
Tablo 2.4 Koagülasyon Faktörleri -devamı-	17
Tablo 2.5 Lokalizasyonuna Göre Klinik İşaretler	20
Tablo 2.6 DVT'nin kronolojik sırayla tanımlanan klinik işaretleri.....	21
Tablo 2.7 Orjinal ve Modifiye Wells Skorlama Sistemi ve puanlama şekli.....	23
Tablo 2.8 PTS için risk faktörleri.....	35
Tablo 2.9 Villalta Skorlama Sistemi.....	37
Tablo 4.1 Hastaların demografik parametrelerle ilgili tanımlayıcı verileri	53
Tablo 4.2 Hastaların özgeçmiş (ek hastalık) dağılımları özeti.....	54
Tablo 4.3 Hastaların DVT sonrası ileri araştırmayla ortaya çıkan trombotik durumlar.....	54
Tablo 4.4 Provoke DVT vakalarının altta yatan neden (provokasyon) özellikleri	55
Tablo 4.5 DVT özelliklerinin dağılım verileri	56
Tablo 4.6 DVT seviyesi ve lokalizasyon dağılım özeti.....	56
Tablo 4.7 İlaç kullanım durumu ve revizyon durumu	59
Tablo 4.8 6 ay boyunca tedavi komplikasyonu özeti	60
Tablo 4.9 6 ay boyunca tedavi komplikasyonlarının ilaçlara göre dağılım özeti	60
Tablo 4.10 6 aylık tedavide rekürren tromboz gelişimi.....	61

Tablo 4.11 6 ay boyunca rekürren tromboz görülme oranlarının ilaçlara göre dağılım özeti.	61
Tablo 4.12 Hastaların yaş, laboratuvar ve skrolama değerlerinin genel istatistiksel dağılım özellikleri	62
Tablo 4.13 Farklı kontrol dönemlerine ait hastaların Doppler USG bulguları	62
Tablo 4.14 Hastaların sayısal parametre ve skor değerlerinin cinsiyet gruplarıyla ilişkisi	63
Tablo 4.15 Hastaların sayısal parametre ve skrolama değerlerinin yaş gruplarıyla ilişkisi	64
Tablo 4.16 Hastaların sayısal parametre ve skrolama değerlerinin kullanılan ilaç gruplarıyla ilişkisinin analizi	65
Tablo 4.17 Hastaların sayısal parametre ve skrolama değerlerinin kullanılan ilaçlarla ilişkisinin analizi	66
Tablo 4.18 Hastaların sayısal parametre ve skrolama değerlerinin DVT lokasyonu ile ilişkisinin analizi	67
Tablo 4.19 Hastaların sayısal parametre ve skrolama değerlerinin DVT vasıflarıyla (akut/subakut) ilişkisinin analizi	68
Tablo 4.20 Hastaların sayısal parametre ve skrolama değerlerinin DVT taraf (bilateral/unilateral) ilişkisinin analizi	69
Tablo 4.21 Hastaların sayısal parametre ve skrolama değerlerinin kullanılan ilaç kullanım sürecinde (6 ay) komplikasyon durumuyla ilişkisinin analizi	69
Tablo 4.22 Hastaların sayısal parametre ve skrolama değerlerinin 6 aylık tedavide rekürren tromboz durumuyla ilişkisinin analizi	70
Tablo 4.23 Hastaların sayısal parametre ve skrolama değerlerinin 1. aydaki rekanalize akım durumuyla ilişkisi	71
Tablo 4.24 Hastaların sayısal parametre ve skrolama değerlerinin 1. aydaki trombüs yüküyle olan ilişkisi	72
Tablo 4.25 Hastaların sayısal parametre ve skrolama değerlerinin 3. aydaki rekanalize akım durumuyla ilişkisi	73

Tablo 4.26 Hastaların sayısal parametre ve skorumla değerlerinin 3. aydaki trombus durumuyla ilişkisi.....	74
Tablo 4.27 Hastaların sayısal parametre ve skorumla değerlerinin 3. aydaki Renkli Doppler USG'de reflü durumuyla olan ilişkisi	75
Tablo 4.28 Hastaların sayısal parametre ve skorumla değerlerinin 6. aydaki rekanalize akım durumuyla ilişkisi.....	76
Tablo 4.29 Hastaların sayısal parametre ve skorumla değerlerinin 6. aydaki trombus durumuyla ilişkisi.....	76
Tablo 4.30 Hastaların sayısal parametre ve skorumla değerlerinin 6. aydaki Renkli Doppler USG'de reflü durumuyla olan ilişkisi	77
Tablo 4.31 Laboratuvar ve skor parametrelerinin farklı zaman dilimlerindeki değerlerinin birbiriyle karşılaştırılması.....	78
Tablo 4.32 Laboratuvar ve skor parametrelerinin farklı zaman dilimlerindeki değerlerinin ilaç gruplarına göre birbiriyle ilişkisi	79
Tablo 4.33 Laboratuvar ve skor parametrelerinin farklı zaman dilimlerindeki değerlerinin cinsiyete göre birbiriyle ilişkisi.....	80
Tablo 4.34 Laboratuvar ve skor parametrelerinin farklı zaman dilimlerindeki değerlerinin yaş gruplarına göre birbiriyle ilişkisi	81
Tablo 4.35 Laboratuvar ve skor parametrelerinin farklı zaman dilimlerindeki değerlerinin DVT lokasyonuna göre birbiriyle ilişkisi	82
Tablo 4.36 Kullanılan ilaçların cinsiyet ile ilişkisinin analizi	83
Tablo 4.37 Kullanılan ilaçların yaş gruplarıyla ilişkisinin analizi	84
Tablo 4.38 Kullanılan ilaçların provakasyon durumuyla ilişkisinin analizi	84
Tablo 4.39 Kullanılan ilaçların 6 aylık ilaç kullanımını sürecindeki komplikasyon durumuyla ilişkisinin analizi.....	85

Tablo 4.40 Kullanılan ilaçların 6 aylık rekürren tromboz komplikasyon durumuyla ilişkisinin analizi	86
Tablo 4.41 Kullanılan ilaç gruplarıyla DVT lokasyonu arasındaki ilişkisinin analizi.....	86
Tablo 4.42 Kullanılan ilaçların DVT seviyesi ile ilişkisinin analizi	87
Tablo 4.43 Kullanılan ilaçların DVT vasfı (akut veya subakut/kronik) ile ilişkisinin analizi.....	87
Tablo 4.44 Kullanılan ilaçların 1. ay rekanalize akım durumuyla ilişkisinin analizi.....	88
Tablo 4.45 Kullanılan ilaçların 1. ay trombüs yükü ile ilişkisinin analizi.....	89
Tablo 4.46 Kullanılan ilaçların 3. ay rekanalize akım durumuyla ilişkisinin analizi.....	89
Tablo 4.47 Kullanılan ilaçların 3. ay Doppler USG’de reflü durumuyla ilişkisinin analizi.....	90
Tablo 4.48 Kullanılan ilaçların 3. ay trombüs durumuyla ilişkisinin analizi.....	91
Tablo 4.49 Kullanılan ilaç gruplarının 3. ay Villalta skoruna göre PTS sınıflaması ile olan ilişkisi	92
Tablo 4.50 Kullanılan ilaçların 6. ay rekanalize akım durumuyla ilişkisinin analizi.....	92
Tablo 4.51 Kullanılan ilaçların 6. ay Doppler USG’de reflü durumuyla ilişkisinin analizi.....	93
Tablo 4.52 Kullanılan ilaçların 6. ay trombüs durumuyla ilişkisinin analizi.....	93
Tablo 4.53 Kullanılan ilaç gruplarının 6. ay Villalta skor sınıflaması ile ilişkisi	94
Tablo 4.54 Laboratuvar parametreleri ile 3.ay Villalta skoru arasındaki çift yönlü korelasyon ilişkisinin analizi	95
Tablo 4.55 Laboratuvar parametreleri ile 6. ay Villalta skoru arasındaki çift yönlü korelasyon ilişkisinin analizi	96
Tablo 4.56 İlk başvuruda, 3. ay Posttrombotik sendrom (PTS) orta/şiddetli olan grubun prediksyonunda kullanılabilecek bazı parametre ve faktörlerin ayrı ayrı Lojistik Regresyon analizi, etki düzeylerinin analizi	97

Tablo 4.57 İlaç sonrası 1. ay NLR (tekli) ve ilaç grubu+ İlaç sonrası 1. ay NLR kombinasyonunun, 3. ay PTS prediksyonuna yönelik ROC analizi verileri, AUC ve prediktif veriler 99

Tablo 4.58 İlk başvuruda, 6. ay Posttrombotik sendrom (PTS) orta/şiddetli olan grubun prediksyonunda kullanılabilir bazı parametre ve faktörlerin ayrı ayrı Lojistik Regresyon analizi, etki düzeylerinin analizi 100

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1 Virchow Triadı Şeması.....	14
Şekil 2.2 Koagülasyon Kaskadı Şematik Çizimi.....	18
Şekil 2.3 PTS temel patofizyolojisi	34
Şekil 2.4 DVT Sonrası PCD gelişen bir ekstremitte.....	40
Şekil 4.1 Cinsiyet dağılım özeti	53
Şekil 4.2 DVT provokasyon durumu dağılım özeti.....	55
Şekil 4.3 İlaç Kullanım dağılımı	57
Şekil 4.4 İlaç kullanımı-cinsiyet ilişkisi grafiği	57
Şekil 4.5 İlaç kullanımı-yaş grubu ilişkisi grafiği	58
Şekil 4.6 Farklı ilaçların kullanıldığı hastaların yaş dağılım şeması.....	58
Şekil 4.7 İlaç sonrası 1. ay NLR (tekli) ve ilaç grubu+ İlaç sonrası 1. ay NLR kombinasyonunun 3. ay PTS predikasyonu açısından ROC analizi şeması.....	98

KISALTMALAR

VTE:	Venöz Tromboembolizm
DVT:	Derin Ven Trombozu
PE:	Pulmoner Emboli
PTS:	Posttrombotik Sendrom
DMAH:	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
VKA:	Vitamin K ⁺ Antagonisti
INR:	International Normalized Ratio
TTR:	Time in Therapeutic Range
DOAK:	Direkt Oral Antikoagulan
RDUS:	Renkli Doppler USG
NLR:	Nötrofil-Lenfosit Oranı
PLR:	Platelet-Lenfosit Oranı
MI:	Miyokard İnfarktüsü
BMI:	Vücut Kitle İndeksi
API-1:	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
TF:	Doku Faktörü
tPA:	Doku Plazminojen Aktivatör
SIT:	Seated Immobility Thromboembolism
OK:	Oral Kontraseptif İlaç
HRT:	Hormon Replasman Tedavileri
DIC:	Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
ARDS:	Yetişkin Respiratuar Distress Sendromu
SIC:	Sepsis İlişkili Koagülopati
APS:	Antifosfolipid antikor sendromu
AT:	Antitrombin

APC-R:	Aktive Protein C Direnci
vWf:	von Willebrand Faktör
ELISA:	Enzim Linked ImmunoSorbent Assays
IMA:	İskemik Modifiye Albumin
MRV:	MR Venografi
BTV:	BT Venografi
QoL:	Quality of Life
SH:	Standart Heparin
KTEPH:	Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
PAB:	Pulmoner Arter Basıncı
PCD:	Phlegmasia Cerulea Dolens
PAD:	Phlegmasia Alba Dolens
ECS:	Elastik Kompresyon Çorapları
ULMWH:	Ultra Düşük Ağırlıklı Heparin
ACT:	Etkinleştirilmiş Pıhtılaşma Zamanı
ESVS:	Avrupa Damar Cerrahisi Derneği
AKS:	Akut Koroner Sendrom
NVAF:	Non-valvüler Atrial Fibrilasyon
PCC:	Protrombin Kompleks Konsantresi
TDP:	Taze donmuş plazma
CrCl:	Kreatinin Klirensi
KATT:	Kateter Aracılı Trombolitik Tedavi
FMT:	Farmako-Mekanik Trombektomi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz Tromboembolizm (VTE), Derin Ven Trombozunu (DVT) ve bunun bir komplikasyonu olan Pulmoner Emboliyi (PE) içine alan, klinik risk faktörleri ve tromboza yatkınlık arasındaki etkileşimleri içeren kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır[1]. Venöz Tromboembolizm; 1 yıllık %23 oranına ulaşabilen mortalite oranına sahip yüksek mortalite ve morbiditesi olan bir hastalıktır ve vakalarının 4'te 3'ünü DVT hastaları oluşturmaktadır[2]. Yetişkin popülasyonda ilk semptomatik DVT atağının yıllık insidansı ise 100.000 popülasyonda 50 ila 100 arasında değişmekle birlikte, VTE insidansı; Pulmoner Emboli hastalarının eklenmesi ile %25 daha fazladır[3].

Derin Ven Trombozu; sonucu ne olursa olsun genellikle alt ekstremitenin derin venlerinden gelişmesi nedeniyle derin ven trombozu denildiğinde genellikle pelvis ve alt ekstremitte venleri akla gelmektedir. Derin Ven Trombozu hem vasküler hastalıklara bağlı ölümlerde üçüncü sırada olan Pulmoner Embolinin ana komponenti olması, hem de tedavisinin uzun süreli olması nedeniyle önemlidir[4, 5].

Derin Ven Trombozunun en sık komplikasyonu ise Posttrombotik Sendromdur (PTS) ve bu tablo alt ekstremitte venlerinde oluşan trombüse bağlı olarak permeabilite artışı, ven duvarlarının fibrozisi ve kronik inflamasyonun oluşturduğu venöz hipertansiyon nedeniyle ortaya çıkmaktadır[6]. Hayatının bir bölümünde DVT geçiren hastaların %50'ye yakını PTS ile tanışmakla birlikte bu sendromdaki klinik bulgular; etkilenen ekstremitede ağrı, ödem, şişlik, ağrılık, yorgunluk, kaşıntı ve kramplar, venöz ektaziler, telenjiektazi, hiperpigmentasyon hatta deri ülserleri ile karşımıza gelmektedir[7]

Venöz tromboembolizm tedavisindeki temel amaç Pulmoner Emboliyi, kronik pulmoner hipertansiyonu, DVT yinelenmesini ve PTS'yi önlemek olup tedavinin temeli ise antikoagülasyondur[8]. Son dekata kadar Derin Ven Trombozunun standart tedavisi ilk günlerde Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) başlanarak devamında International Normalized Ratio (INR) değeri 2-3 aralığında tutulacak şekilde Warfarin tedavisinin başlanmasıydı. Subkutan enjeksiyonun zorluklarının yanı sıra Warfarin tedavisindeki efektif doz aralığı ve INR düzeyini etkili seviyede tutma süresinin (TTR(Time in Therapeutic Range)) istenen düzeylerde olmaması ve ilaç-besin etkileşimlerinin çok fazla olması nedeniyle son yıllarda 'Direkt Oral Antikoagülan' (DOAK) ilaçların daha güvenilir

olduğu ile ilgili birçok çalışma ortaya çıkmış ve VTE tedavisinde kılavuzlar tarafından da önerilmeye başlanmıştır[9, 10]. DOAK grubu ilaçlar ülkemizde şubat 2021 tarihi itibariyle VTE tedavisi için ruhsat almış olup başlıca ilaçlar şunlardır; Rivaroksaban, Edoksaban, Dabigatran ve Apiksaban.

Derin Ven Trombozu tedavisinde antikoagülan tedavinin kalitesi ve etkinliği ise PTS gelişim oranı ile direk olarak ilgilidir. Çünkü oluşan trombüsün etkin şekilde tedavi edilmesi halinde erken dönemde rekanalize akım oluşacak, buna bağlı olarak venöz hipertansiyon azalacak dolayısıyla PTS görülme ihtimali azalacaktır[7].

Bizim çalışmamızın amacı ise; konvansiyonel olarak Warfarin tedavisi, novel olarak da Rivaroksaban ve Edoksaban tedavisi alan hastaların; öncelikle rekanalize akımlarının 1.ay, 3.ay ve 6.aylardaki durumlarını yapılmış olan Renkli Doppler USG'ler (RDUS) yardımı ile inceleyerek hangi ilacın rekanalize akımı daha erken sağlayarak trombüs yükünü azalttığı ayrıca rekanalize akımı daha kısa sürede sağlayarak venöz hipertansiyon ve dolayısıyla venöz yetmezlik-reflünün oluşumuna ve en nihayetinde PTS'ye etkilerinin ne lde olduğunu karşılaştırması amaçlanmıştır.

Ayrıca bu karşılaştırmaları tanı anı ile eş zamanlı ve ilaç sonrası 1.aydaki rutin hemogram ve biyokimya testleri ile llebilen bazı biyobelirteçlerle (D-dimer, Albumin, Nötrofil-Lenfosit Oranı Platelet-Lenfosit Oranı vs) karşılaştırarak rekanalize akım, rekürren tromboz ve PTS görülme sıklığının bu belirteçlerle ilgisini araştırmayı, ilaçların ise bu belirteçlere yönelik etkilerinin incelenmesi planlanmıştır. Bunun yanında ilaç kullanımları esnasında ilaca bağlı olarak oluşan majör-minör kanamaları, ilacın etkinliğinin bir ls olan rekürren trombozları da araştırarak ilaçların birçok noktadan karşılaştırılmasını yaparak özellikle DVT'nin en etkin tedavisi için yol göstermeyi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. VENÖZ TROMBOEMBOLİZM (VTE)

2.1.1. VTE TANIMI

Venöz Tromboembolizm (VTE); önemli mortalite ve morbiditelere neden olma potansiyeli bulunan, dolaşımdaki kanın venöz yapıların içerisinde anormal şekilde pıhtılaşığı ve bunların komplikasyonlarının görüldüğü bir tablodur. VTE terimi, hem yaygın olarak alt ekstremitelerde derin damarlarında ortaya çıkan ve proksimale doğru ilerleyen Derin Ven Trombozunu (DVT), hem de trombusun mobilize olması sonucu akciğer arterlerine yerleşmesiyle oluşan Pulmoner Emboliyi (PE) içermektedir[11, 12]. Yıllar içerisinde tanı olanaklarının gelişmesi VTE sıklığının ve öneminin arttığını bizlere göstermiştir. Yalnız tanı olanakları dışında, teknolojiye gelişmelerin ve internet çağının getirdiği immobil yaşam tarzı ile birlikte Bilgisayar İlişkili VTE (*e-tromboz*) hayatımıza girmiştir[13]. Son büyük küresel pandeminin tromboza meyilli arttırdığı da gösterilmiştir[14]. Bu gibi nedenlerden ötürü son yıllarda araştırmacılar için VTE tanımı giderek daha da önem kazanmaktadır.

2.1.2. VTE EPİDEMİYOLOJİSİ

VTE insidansı araştırılan ırka göre sıklığı değişmekle birlikte genel olarak yıllık %0,1 ila %0,3 arasında görülen, olguların 2/3'ü DVT, 1/3'ü ise PE hastaları olan, kendisi, komplikasyonları ve mortalitesi uygun tedavi ile önlenilebilir bir hastalıktır[15]. VTE patolojisi bulunan kişilerin %60'ı 65 yaş ve üzerindeki hastalar olup, 45 yaş üzeri erkeklerde daha sık görülmektedir[3]. VTE'nin 30 günlük mortalitesi izole DVT'si bulunan hastalar için %3 olmakla birlikte, PE olaya dahil olduğunda mortalite oranı %30'lara kadar çıkmaktadır[16]. Bu oranların arasındaki fark bizlere VTE'nin iki ana bileşeni olan DVT ve PE'yi neden ayrı şekilde incelenmesi gerektiğini göstermektedir. PE; her ne kadar mortalite oranı yüksekse de, genellikle alt ekstremitelerde derin venlerinin trombozundan köken alması nedeniyle sıklıkla DVT tanımı ve epidemiyolojisiyle birlikte anılmaktadır.

2.2. DERİN VEN TROMBOZU (DVT)

2.2.1. DVT TANIMI

DVT; VTE'nin en sık görülen klinik formu olup, genellikle alt ekstremitenin derin baldır venlerinin trombozu olarak tanımlanır. Pıhtı vücudun herhangi bir venöz yapısında oluşabilir. %10 oranında alt ekstremiten dışı olsa da, çalışmaların temel aldığı alt ekstremiten venlerinin trombozu olup hemen tüm çalışmalar DVT için alt ekstremiten baz almaktadır. DVT; morbidite ve sekelleri en iyi önlenabilir hastalıklar arasında olmasına rağmen sağlık sistemine fazlaca yük getirmesinin yanında, uzun süreli bir morbidite olan PTS ve akciğer embolizasyonu sonucu PE gibi mortalitesi yüksek bir tablo oluşturması nedeniyle de halen önemli bir sorundur[17]. Basit bir asemptomatik tablo ile karşımıza çıkabilen DVT, tedavinin yetersiz olması veya yapılmaması sonucu PE tablosuna yol açıp mortal bir neden haline de alabilir. Bu nedenle DVT'nin patofizyolojisinin ve kliniğinin iyi bilinmesi tedavi başarısını arttıran bir sebeptir.

2.2.2. DVT EPİDEMİYOLOJİSİ

Semptomatik VTE'li hastaların %70'inde DVT saptanmaktadır[18]. Miyokard infarktüsü (MI) ve inmelere sonra beyaz ırkı etkileyen 3. en sık vasküler patoloji olan DVT'nin ilk 1 aylık mortalitesi %6.4, yıllık mortalitesi ise %21.6'lara kadar ulaşmakta, toplumda görülme sıklığı yıllık 10.000 kişide 5 ila 14 kişi arasında değişmektedir[19, 20]. Postmortem çalışmalar ilk yıl ölüm oranının %40'lara kadar ulaştığını göstermiştir[21]. DVT görülme oranlarında cinsiyetler arası bir fark olmamakla birlikte, erkek cinsiyette tekrarlayan DVT daha sık görülür[22].

DVT; önce de değinildiği üzere mortaliteye neden olan bir klinik durum yanında özellikle alt ekstremitenin distal venlerinde gözükmeleriyle asemptomatik bir hal de alabilmektedir. Bu nedenle DVT'nin insidansının bilinen sıklıklardan daha fazla olabileceği de akılda tutulmalıdır.

2.2.3. DVT RİSK FAKTÖRLERİ

DVT tanısı alan kişiler araştırıldığında, hastaların %50'sinde bir risk faktörü, %80 oranında ise bir veya birden daha fazla tanımlanabilen risk faktörleri olduğu görülmüştür[23]. Bilinen risk faktörü bulunmayan durumlar 'idiyopatik' veya 'birincil' olarak nitelendirilirken, altta yatan risk faktörü varlığında sekonder DVT olarak da isimlendirilebilir[15]. Altta yatan nedenlerin bulunduğu durumlarda 'provake', nedenin olmadığı durumlara ise 'unprovake' DVT tabirleri de pratikte kullanılmaktadır. Acil servislerde yeni teşhis DVT'lerin çoğunun 'unprovake' olduğu ve bunların 'provake' DVT'li hastalara göre daha sık rekürrens oluşturduğu gözlenmiştir[24].

Provake-unprovake tabirleri pratikte halen kullanılsa da bu tanımlama yeterince kapsayıcı olmaması nedeniyle DVT risk faktörleri literatürde genel olarak 'edinsel' ve 'kalıtsal' risk faktörleri olarak ikiye ayrılmaktadır.

Kalıtsal trombofili hastaları DVT'leri teşhis edilinceye kadar kalıtsal nedenlerinin farkında değildirler. Altta yatan kalıtsal nedeni olan hastaların edinsel başka risk faktörlerinin de olması DVT riskini 80 kata kadar artırabildiği gösterilmiştir[25]. Kalıtsal ve Edinsel risk faktörleri alfabetik olarak Tablo 2.1 ve Tablo 2.2'de özetlenmiştir[26]. Sık görülen risk faktörleri de alt başlıklar halinde incelenecektir.

Tablo 2.1.: Kalıtsal Risk Faktörleri (Gary D. Motykie ve ark.; A Guide to Venous Thromboembolism Risk Factor Assessment)

Aktive Protein C (APC) direnci
Antifosfolipid antikor sendromu
Antitrombin-III (AT-3) eksikliği
Plazminojen ve plazmin aktivasyon bozuklukları
Disfibrinojenemi
Homosisteinemi
Hiperviskozite sendromları
Lupus antikoagülanı
Miyeloproliferatif bozukluklar
Protein C/S eksikliği
Protrombin 20210A gen mutasyonu

Tablo 2.2.: Edinsel Risk Faktörleri (Gary D. Motykie ve ark.; A Guide to Venous Thromboembolism Risk Factor Assessment)

Akut spinal yaralanmalar
Büyük cerrahi girişimler
Elektif majör alt ekstremite artroplastisi
Geçirilmiş DVT veya PE Öyküsü
Gebelik
Hastane yatağındaki immobilize geçen 72 saat
Heparin ilişkili Trombositopeni (HİT)
Homosisteinemi
Hormon replasman tedavileri
İmmobilize edici ateller
İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH)
İnme
Kalça, pelvis veya proksimal femur kırığı
Konjestif kalp yetmezliği
Küçük cerrahi girişimler
Laparoskopik cerrahiler
Malignite
Miyokardial infarktüs (MI)
Multipl travmalar
Obezite
Oral kontraseptif ilaçlar
Santral venöz erişim
Sepsis
Variköz venler
Yaş

2.2.3.1. Edinsel Risk Faktörleri

Obezite

Obezite; vücut kitle indeksinin (VKİ) ($BMİ=Ağırlık[kg]/Boy[m]^2$) 30 ve daha yüksek oranda olmasıdır[27]. İmmobilityi tetikleyen aşırı kilo DVT gelişimi için risk faktörü olmakla birlikte, obezite gelişiminin tromboz riskini 2 kat artırdığı gösterilmiştir[28]. Obez insanlarda yapılan çalışmalarda prokoagulan olarak görev alan

‘fibrinojen’, ‘faktör VII’, ‘faktör VIII’ ve ‘faktör XII’nin plazmadaki seviyelerinin arttığı, aynı zamanda fibrinolizi inhibe eden ‘Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1’ (API-1) seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir[28, 29]. Kilo verilmesi ile birlikte ‘doku faktörü (TF)’, ‘faktör VII’, API-1 ve ‘doku plazminojen aktivatör (tPA) seviyelerinin önemli ölçüde azalarak tromboza meyilin azaldığı belirtilmiştir[30].

Yaş

Dünya nüfusunun yaşlanması ile birlikte DVT için en önde gelen risk faktörlerinden biri de yaştır. Yaşlanma ortaya birçok sağlık problemi çıkarmasına karşın DVT risk faktörü olmasının metabolik temelleri detaylı araştırılarak bazı mekanizmalar öne sürülmüştür. Öncelikle yaşla birlikte DVT için önemli ek risk faktörlerinin (cerrahi, malignite, artan komorbid durumlar vs.) de artması riski artırmakta, yaşlı insanlarda hareketliliğin azalması ve artan immobilitate venöz staz yaratmakta bu da alt ekstremitelerde kan birikmesine yol açarak DVT riskini artırmaktadır[31-33]. Ayrıca yaşlı insanların kanında prokoagülan faktör elemanlarının (fibrinojen,protein C aktivasyonu vs.) artması ve fibrinolitik sistem elemanlarının aktivitelerinin de azalması, yaşlılığın DVT için önemli bir risk faktörü olmasına neden olmaktadır[31, 32].

Trombotik Olay Öyküsü

DVT geçiren kişiler ileride yaşayabilecekleri tromboz olayları için potansiyel adaylardır. DVT geçiren kişilerde ilk 1 yıl içerisinde %15, ilk 5 yıl içerisinde ise %20’lere varan oranlarda tekrarlanan DVT’lerin ortaya çıktığı gösterilmiştir[34, 35].

İmmobilizasyon

Yaş ve obezite bölümlerinde belirtilen immobilizasyon; DVT için en önemli risk faktörleri arasındadır. Alt ekstremitte derin venlerinin drenajını sağlayan alt ekstremitteki kas pompa fonksiyonudur. Hareket ve yürüyüş; kasların hareket etmesini sağlayarak alt ekstremitteki venöz göllenme, staz ve dolayısıyla DVT için koruyucudur. İmmobilitate ile birlikte oluşan alt ekstremitte venlerindeki staz, bu bölgede ‘trombin’ gibi prokoagülan maddelerin birikmesini sağlayarak DVT’ye zemin hazırlamakla birlikte, bu mekanizma uzun süreli seyahat, inme, cerrahi, yaş, obezite, hamilelik gibi immobilizasyon barındıran durumları da açıklamaktadır[36].

Uzun süreli hareketsiz kalma ve oturmaya bağlı olarak oluşan tromboz durumlarını açıklamak için ‘Seated Immobility Thromboembolism’ (SIT) adı verilen bir sendrom tanımlanmıştır[37]. Son dekattaki teknolojik gelişmeler bizlere, bilgisayar ve akıllı tabletlerin başında oturma ve hareketsiz kalınan sürelerin artacağını da göstermektedir[13, 38]. Aynı zamanda çağın ve teknolojinin gereği olarak bilgisayar başında uzun süre oturmayla ilişkili e-Yaşam ve buna bağlı olarak da e-Tromboz adı verilen özellikle genç yaş grubunu etkileyen bu tablo da artık risk faktörleri arasında geçmektedir[39].

Malignite

Malignite-DVT ilişkisi çok yakındır ve klinik olarak aşikar malignitesi bulunan kişilerde DVT sık görülen bir durum olmakla birlikte yeni gelişen DVT gizli bir malignitenin sonucu da olabilmektedir. Malignitesi olan kişilerdeki tromboz etiyojisi multifaktöriyel olup mekanizmaları tümör hücrelerinin kanda prokoagulan materyalleri arttırması, fibrinolitik aktiviteyi bozması, normal trombosit ve damar endoteli ilişkilerini bozması nedeniyle tromboza dolayısıyla DVT’ye meyili arttırmakta, ek olarak kanser tedavisinde kullanılan kemoterapotik ilaçlar ve bunların uygulanış yolları (santral venöz kataterler) da DVT riskini arttırabilmektedir[40, 41].

Gebelik, Hormon Replasman Tedavileri ve Oral Kontraseptifler

Kadınlar yaşamlarının bir bölümünde erkeklere oranla daha az DVT riskine sahip olsalar da gebelik, ‘Hormon Replasman Tedavileri’(HRT) ve ‘Oral Kontraseptif’ (OK) ilaçlar kadınlar için önemli edinsel risk faktörü olmaktadır[17]. Genç kadınlarda görülen trombotik olayların çoğu Oral Kontraseptif ilaçlara bağlı olarak gelişmektedir[42]. Menopoz döneminde verilen hormon replasman tedavileri ise kadınlarda DVT için 4 kata kadar risk artışı yaratmaktadır[43, 44]. Gebelik ve lohusalık, DVT için 14 kata kadar artmış risk ile ilişkili olup, sezaryen ile doğum yapan kadınlarda bu risk en yüksek seviyededir[45, 46].

Sepsis

Sepsis; enfeksiyon varlığında hayatı tehdit edebilen konağın sistemik yanıtı olup, ilerlemesi halinde koagülasyon sistemi aktive olarak koagülasyon faktörlerinin tüketimi ile ‘Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma’ (DIC) meydana gelmektedir[47]. Sepsiste oluşan bu

tüketim koagülapatisi ölüm nedenlerinin başında gelmekte olup bunu engellemek için ise altta yatan enfeksiyonun tedavisi ön planda olmak üzere tromboz dolayısıyla DVT gelişimi için risk oluşturduğu unutulmamalıdır ve tedavinin buna göre planlanması gerekmektedir.

Covid-19; yeni tip SARS-Cov2 virüsü ile enfekte kişilerde ateş, öksürük ve nefes darlığı gibi kardinal bulguların yanında nonspesifik diğer viral enfeksiyon bulgularını da gösterebilen, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkan, Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel pandemi ilan edilen viral bir hastalıktır[48, 49]. Covid-19'lu hastaların takibinde en sık görülen komplikasyonun 'sepsis' olduğu, bunu solunum yetmezliği, Yetişkin Respiratuar Distress Sendromu (ARDS) ve kardiyak yetmezliğin izlediği bildirilmiştir[50]. Sepsisin en sık görülen komplikasyonu olmasından dolayı ise ölümlerin çoğunda 'Yaygın Damar içi Pıhtılaşma' (DIC) görülmüştür. Covid-19'lu hastaların profilaktik antikoagülan tedavi verilen ve verilmeyen hastaları karşılaştıran bir çalışmada, özellikle 'Sepsis İlişkili Koagülopati' (SIC skoru) 4 ve üzerinde olan (mortalite oranı %64.2'ye karşı %40) veya yüksek D-dimer seviyeleri ile başvuran hastalarda profilaktik antikoagülan tedavinin mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı görülmüştür[51]. Bu gibi çalışmalar bizlere Covid-19'un DVT için risk faktörleri arasında olduğunu göstermekle birlikte, yeryüzünde daha sonra gelişecek pandemilerde DVT profilaksisi için bu risk akılda tutulmalıdır.

Travma

Yeterli DVT profilaksisi verilmeyen multipl travmalı hastalarda DVT insidansı %90'lara kadar çıkmakta, travmanın şiddetine bağlı majör cerrahiler, travma hastalarının uzun süreler immobil kalması, çeşitli venöz erişim yolları ve enfeksiyon gibi tromboza meyilli artıran durumlar travmadaki bu büyük oranlı DVT riskinin mekanizmasını açıklamaktadır[31, 52, 53]. Travma hastalarının yönetiminde gelişebilecek DVT ve tromboz olayları da göz ardı edilmemelidir.

Cerrahi ve Hastane Yatışı

Hastane yatışı ve cerrahi yüksek derecede immobilitate içerdiğinden DVT riskini artırmaktadır. 45 dakikadan uzun genel anestezi altında uygulanan cerrahilere majör cerrahi denmekte ve bu cerrahilerde DVT riski %30'lara kadar çıkmaktadır[26]. Riskin büyüklüğü cerrahinin tipi ve ek risk faktörlerine bağlı olsa da en yüksek riskli prosedürleri

genel olarak ortopedik cerrahiler, büyük damar cerrahileri ve beyin cerrahileri oluşturmaktadır[54].

Uzun süreli hastane yatışlarında risk artışı da imbolizasyon, venöz staz ve kan viskozitesinin artışı ile ilişkilidir.

Variköz Venler ve Yüzeysel Tromboflebit

Variköz damarların DVT riskini artırması, içerisindeki venöz basıncın artmış olması ve kanı yetersiz pompalama nedeniyle ilişkili olup, venöz staz oluşturabilmekte ve buna bağlı olarak da DVT riskinde artışa neden olabilmektedir[26]. Variköz venleri bulunanlarda DVT görülme sıklığı %13 ila %24 arasında değişen oranlarda bildirilmişse de çalışmaların küçük ölçekte olması nedeniyle daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır[55, 56]. Yüzeysel tromboflebitin de her zaman iyi prognozlu karakterde ilerlemeyebileceği ve DVT riskini %2,6 oranından %15'lere kadar artırabileceği unutulmamalı, gerektiği takdirde tromboflebitli hastaların ultrasonografi (USG) ile takibinin yapılması önerilmektedir[57].

Sigara

20.yy ortalarındaki bazı çalışmalar sigara içmenin DVT insidansını azaltarak koruyucu etki gösterdiğini iddia etmiştir[58]. Neyse ki modern tıp ve modern çalışmalar sigara ve tromboz arasındaki sıkı ilişkiyi kanıtlayarak sigaranın zararlarını ortaya koymuş, artan fibrinojen seviyelerinden, trombosit seviyelerine, kandaki viskozite artışlarına, birçok inflamatuvar süreçlerin artışına kadar sigaranın tromboz ve DVT ile ilişkisi gösterilmiş, günde 15 adet sigara içen erkeklerde, içmeyenlere göre 3 kata yakın risk artışı olduğu kanıtlanmıştır[59, 60]. Sigaranın da DVT için risk faktörü olduğu unutulmamalıdır.

2.2.3.2. Kalıtsal Risk Faktörleri

Protrombin Gen Mutasyonu

Protrombin G20210A geni homozigot ve heterozigot mutasyonları sonucu trombin oluşumu artar. Artan trombin yükü DVT için 3 kata kadar artış yapabilen bir risk faktörüdür[61].

Antifosfolipid Antikor Sendromu (APS)

Antifosfolipid antikor sendromu (APS), DVT için risk faktörüdür. Hastalık trombositopeni ve multiple düşüklerle karakterize bir koagülasyon bozukluğu olup, hücre zarındaki negatif iyonlu fosfolipidlere karşı gelişen ‘Antifosfolipid antikorları’ tarafından endotel disfonksiyonu oluşturularak tromboza neden olmaktadır[62].

Antitrombin (AT) Eksikliği

Daha önceleri Antirombin III olarak bilinen Antitrombin; trombin ve bir dizi koagülasyon faktörünü (Faktör IX-X-XI-XII) inhibe ederek anormal ve fazla sayıda pıhtılaşmayı engelleyen bir glikoproteindir. Antitrombinin enzimatik aktivitesi, ‘heparin’ varlığında armakta, ısrarlı ‘heparin’ dirençlerinde AT eksikliği akla gelmelidir[63]. AT eksikliğinde bahsedilen koagülasyon faktörlerinin ve trombinin inhibasyonunun tam sağlanamamasına sonuç olarak tromboza yatkınlığı artırmaktadır.

Protein C/S eksikliği

Protein C, endotelde lokalize bulunan bir proteaz olup trombin oluşum seviyelerinin azaltılmasında önemli bir rol oynar. Trombin, protein C'yi aktive ederken ‘trombomodulinin’ varlığı, endotelyal protein C reseptörü ile birlikte süreci hızlandırır, aktifleşen protein C proteolitik olarak pıhtılaşma kaskadının önemli elemanları ‘faktör V’ ve ‘faktör VIII’yi inaktive ederek trombin ve fibrin oluşumunu önemli ölçüde yavaşlatır[64, 65]. Aktive olan protein C'nin inhibitör etkisi, kofaktörü olan diğer bir proteaz, ‘Protein S’ tarafından hızlandırılır[64]. Bu inhibitörlerden birinin kalıtsal eksikliği, Protein C veya S eksikliği olarak geçmekte, bu anormal durum antikoagülan sistemin etkinliğinin azalmasına yol açıp trombin sentezini artırarak venöz tromboz riskini artırmaktadır[66].

Disfibrinojenemi

Fibrinojen; koagülasyon sisteminin önemli bir proteini olup, fibrinojeni kodlayan gendeki noktasal mutasyonlar ortama anormal fonksiyon gören fibrinojen salınımı ile sonuçlanan ‘Disfibrinojenemi’ tablosunu oluşturur. Bu tablodaki anormal fibrinojenler, normal fibrinolitik aktiviteye duyarlı olmayıp artmış viskozite ve tromboza meyil yaratmakta olup disfibrinojenemili hastaların %10’unda DVT görülmektedir[67].

Aktive Protein C Direnci (APC-R)

Aktive Protein C Direnci (APC) bir diğler ifadeyle 'Faktör V Leiden' mutasyonu, en yaygın kalıtsal trombofili nedenidir[68]. Otozomal dominant aktarımı olan bu bozukluğun toplumdaki sıklığı yaşanan bölge ve etnik kökenlere göre değişebilmekte, Beyaz ırkta %5, Avrupa'da %8, Kafkasya'da %15, Amerikan toplumlarında ise %7 kadar insanda görülebildiği belirtilmektedir[68-70]. Bu bozukluğa neden; Faktör V'i kodlayan gende nokta mutasyonu sonucu ortamdaki Faktör V'ler Aktive Protein C (APC) tarafından elimine edilemez. Yani ortamda APC direnci, Faktör V mutasyonu vardır. Bu dirençli faktör V'ler ise APC tarafından yıkılamadığı için kandaki trombin oluşumu ve pıhtılaşmaya meyil artmaktadır. DVT geçiren hastaların %20 ila %40 arasında APC-R yani Faktör V Leiden mutasyonu predispoze neden olduğu görülmektedir[71, 72].

ABO Kan grubu

Kan grupları da DVT için risk faktörü olabilmektedir. A kan grubu olan insanlarda en yüksek risk olduğu bildirilmekle birlikte en az risk ise 0 (sıfır) kan grubu olan insanlardadır. 0 kan grubu olmayan insanlarda 0 kan grubuna sahip kişileri göre DVT riskinde '1.79 kat' artış olduğu gösterilmiştir[73].

2.2.4. DVT ETYOLOJİSİ

DVT etyolojisini incelemek için, tarihte ilk olarak pulmoner tromboembolizmli bir hastanın nedenini anlamak için çalışmalar yürüten, bu tromboembolinin uzak bir tromboz kaynaklı olduğunu teorileştiren Alman bilim insanı, ünlü patolog 19.yy'a tıp alanında damga vurmuş 'Rudolf Virchow'(1821-1902) isminden başlamak gerekmektedir. Modern patolojinin kurucusu kabul edilen bu bilim insanı tromboz dahil bir çok değişimin hücrel patolojiden kaynaklandığına inanmış, araştırmalarına bu yönde devam ederek pulmoner embolisi olan hastada patolojik trombusun gelişebilmesi için 3 adet faktör tanımlayarak, halen geçerli olan DVT etyolojisinin temelini kurmuştur.

‘Virchow Triadı’ olarak isimlendirilen bu durum, bir kişiyi tromboz gelişimine yatkın hale getirebilecek şu üç faktörü içermektedir[74]; (Şekil 2.1)

1- Endotel Hasarı

2-Vasküler Staz

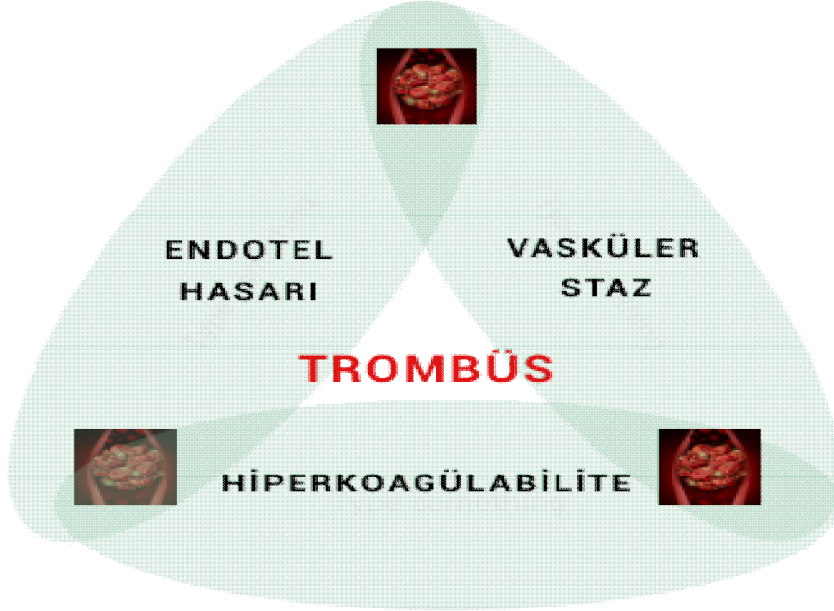
3-Hiperkoagülabilité

Yanık, intravasküler girişimler, tümörler, travma, sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi durumlar damar duvarında endotel hasarı yaratabilir. Damar endoteli normal fizyolojide; trombositleri negatif yükleri ile iterek kümeleşmesini engelleyen, içerdiği mediatörlerle lokal fibrinolitik etki yaratan bir yapıdır. Ancak hasarlandığında; damarın o bölgesindeki lokal inflamasyona bağlı ‘von Willebrand Faktör’ (VWF) ve ‘P-selektin’ içeren ‘Weibel-Palade Cisimcikleri’ ismi verilen granüllerin ortama salınmasına neden olur, trombositler kümelenir, lokal fibrinolitik etki yitilir en nihayetinde damar duvarının o bölümünde trombüs gelişmiş olur[75]. Bu durum kanama için koruyucu bir mekanizma olarak gözükse de başta sayılan risk faktörleri varlığında damar endoteli hasarı ile anormal trombüs oluşumu ve DVT’nin meydana geldiği ilk basamaktır.

Vasküler staz da metabolik olarak değil ancak mekanik olarak trombozu kolaylaştıran bir faktördür. DVT risk faktörlerinde immobilizasyona birçok kez değinildiği üzere, immobil kalmak ve alt ekstremité venlerinde akımların yavaşlaması, bölgede prokoagülan aktiviteyi artırmakta, fibrinolitik sistemi bozmakta, sonuç olarak tromboza meyil artarak DVT riskini 5 kata kadar arttırmaktadır[76]

Virchowun triadının son parçası olan ‘hiperkoagülabilité’; ister edinsel ister kalıtsal risk faktörlerine bağlı olsun tromboz ve DVT için ciddi bir risk faktörüdür. Fibrinolitik sistemlerin düzgün çalıştığı normal bir insanda hiperkoagülabilité olması için prokoagülan materyallerin çok olması gerekmele birlikte eğer ki fibrinolitik sistemde bozulma var ise tek başına hiperkoagülabilité nedeni olabilmektedir.

Şekil 2. 1: Virchow Triadı Şeması (Kushner ve ark.; Virchow Triad)



2.2.5. DVT PATOFİZYOLOJİSİ

DVT'nin temelinde trombüs bulunmaktadır. Trombüsün patofizyolojisini oluşturan ise vücudun koagülasyon sistemidir. Koagülasyon sistemi düzgün çalışması halinde oluşan kanamayı durduran 'hemostatik' bir sistem olmakla birlikte anormal çalışması halinde trombüs ve DVT gibi patolojik durumlar da ortaya çıkabilmektedir.

2.2.5.1. Koagülasyon Sistemi

Herhangi bir travma sonrası oluşan kan kaybını sınırlamak için kanayan bölgedeki damarların kanamasının durdurulması esastır. Kanamanın durdurulması olarak bilinen 'hemostaz', eski Yunan dilinde 'kan' anlamına gelen 'haeme' ve durdurmak anlamındaki 'stasis' kökünden gelmekte olup, hemostaz süreci, fibrinolizis ve pıhtılaşma arasındaki hassas ve dinamik bir dengedir[77].

Hemostaz Evreleri

Hemostaz; trombosit, endotel ve koagülasyon faktörlerinin karmaşık ilişkide olduğu komplike bir olay olup, kanamanın olduğu ilk andan fibrin oluşumuna kadar giden eş zamanlı şu evrelerden oluşmaktadır[78];

- 1- Vazokonstrüksiyon
- 2- Trombosit tıkaçının oluşması (Primer Hemostaz)
- 3- Fibrin tıkaçının oluşması (Sekonder Hemostaz)
- 4- Fibrinolizis

Endotel yanıtı, vazospazm ve trombosit tıcağını oluşturan sürece 'Primer Hemostaz', koagülasyon faktörlerinin işin içine girdiği pıhtılaşma sürecine 'Sekonder Hemostaz' adı verilmektedir. Ortak sonuç fibrin oluşumu olsa da aslında oluşan fibrini parçalayan sağlıklı çalışan 'Fibrinolitik' sistem de ortadaki fibrini ortamdan uzaklaştıran ve damar açıklığını devam ettiren hemostazın bir parçasıdır.

Primer Hemostaz

Vasküler yatağın travması sonucu oluşan ilk tepki damar duvarındaki düz kasların kasılarak vazospazm yaratmasıdır. Konstrüksiyonun temel amacı kan kaybının azaltılmaya çalışılmasıdır ve endotel hasarı ile birlikte endotel hücre aktivasyonu, prokoagülan faktörlerin ve trombositlerin hasarlı bölgede aktive olması sağlar. Uyarılan trombositlerin cevabı ise sırasıyla adezyon, agregasyon, sekresyon ve prokoagülan aktivitedir[79]. Azalan damar çapı trombosit tıcağı ile birlikte primer hemostazı oluşturmakta bu da küçük kanamaların durdurulmasında yeterli olmaktadır.

Sekonder Hemostaz

Primer hemostazla birlikte endoteldeki küçük defektler kapanmasına rağmen daha geniş defektlerin kapatılabilmesi için koagülasyon faktörlerinin devreye girdiği 'pıhtı' oluşum süreci gerekmektedir. Bu sürece fibrin tıkaç oluşumu diğer bir ifadeyle sekonder hemostaz adı verilmektedir.

Doğal süreçte kanamayı durdurmayı hedefleyen ama anormal olduğu zaman ise DVT'nin temelini oluşturan bu pıhtının oluşumu 'İntrinsik Yol' ve 'Ekstrinsik Yolun' Faktör X'u aktive etmesi ve Faktör X'un aktive olması ile 'Ortak Yol' üzerinden trombin aracılığıyla fibrin pıhtısının meydana gelmesi ile olmaktadır[80]. Bu yollar koagülasyon faktörlerinin kendileri ve bir dizi prokoagülan sistem elemanları ile olan ilişkisini tanımlamak için kullanılmakta olup Şekil 2.2'de şematize edilmiştir[81]. Koagülasyon faktörleri ise Tablo 2.3 ve Tablo 2.4'de özetlenmiştir[82].

Tablo 2.3.: Koagülasyon Faktörleri (Gezer; Koagülasyon testlerinin klinikte kullanımı)

Adı	Fonksiyonu
I (fibrinojen)	Pıhtıyı oluşturur (fibrin)
II (protrombin)	Edimsel formu (IIa) ve I, V, VII, VIII, XI, XIII, Protein C ve trombositleri aktive eder
Doku faktörü (TF)	VIIa'nın kofaktörüdür (önceleri faktör III olarak adlandırılırdı)
Kalsiyum	Koagülasyon faktörlerinin fosfolipidlere bağlanmasını sağlar (önceleri Faktör IV olarak adlandırılırdı)
V (proakselerin, labil faktör)	Faktör X'un kofaktörüdür ve protrombinaz kompleksini oluşturur
VI	Atanmamıştır (önceleri Va olarak adlandırılırdı)
VII (prokonvertin, stabil faktör)	Faktör IX ve X'u aktive eder
VIII (Antihemofilik faktör-A)	Faktör IX'un kofaktörüdür ve tenaz kompleksini oluşturur
IX (Antihemofilik faktör-B)	Christmas faktörü, Faktör X'u aktive eder, Faktör VIII'le tenaz kompleksini oluşturur
X (Stuart-Prover faktörü)	Faktör II'yi aktive eder ve Faktör V ile protrombinaz kompleksini oluşturur
XI (Plazma tromboplastin öncülü)	Faktör IX'u aktive eder
XII (Hageman faktörü)	Faktör XI, VII ve prekalikrein'i aktive eder
XIII (fibrini stabilize eden faktör)	Fibrin monomerlerini fibrin polimerlerine dönüştürür
von Willebrand Faktör	Faktör VIII'e ve subendoteldeki kollajene bağlanır, trombositlerin adhezyonunu sağlar
Prekallikrein (Fletcher faktörü)	Faktör XII ve prekalikrein'i aktive eder, yüksek moleküler ağırlıklı kininojeni böler
Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (YMAK) (Fitzgerald faktörü)	Faktör XII, XI ve prekalikrein'in karşılıklı aktivasyonunu destekler

Tablo 2.4.: Koagülasyon Faktörleri -devamı- (Gezer; Koagülasyon testlerinin klinikte kullanımı)

Adı	Fonksiyonu
Fibronektin	Hücre ahezyonuna aracılık eder
Antitrombin III (Antitrombin)	IIa, Xa ve bazı diğer proteazları inhibe eder
Heparin kofaktör II (minör antitrombin)	IIa'yı inhibe eder, heparin ve dermatan sülfatın kofaktörüdür
Protein C	Va ve VIIIa'yı inaktive eder
Protein S	Aktive protein C (APC)'nin kofaktörüdür
Protein Z	Trombinin fosfolipidlere bağlanmasında aracılık eder, ZPI aracılığı ile faktör X'nun parçalanmasını uyarır
Protein Z-ilişkili proteaz inhibitörü (ZPI)	Protein Z ile birlikte Faktör X'nun parçalanmasına yardımcı olur, kendi başına Faktör XI'i parçalar
Plazminojen	tPA ve ürokinaz aracılığı ile plazmine dönüşerek fibrini ve diğer bazı proteinleri parçalar
Alfa 2-antiplazmin	Plazmini nötralize eder
Doku plazminojen aktivatörü (tPA)	Plazminojeni aktive eder
Ürokinaz	Plazminojeni aktive eder
Plazminojen aktivatör-1 (PAI-1)	Endotelial PAI olup tPA ve ürokinazı etkisiz hale getirir
Plazminojen aktivatör-2 (PAI-2)	Plasental PAI olup tPA ve ürokinazı etkisiz hale getirir
Kanser prokoagülanı	Patolojik Faktör X ve II aktivatörü olup kanserli hastalarda tromboza neden olabilir

İntrensek Yol

Endoteldeki hasar ile subendotelial kollajen teması 'Faktör XII'ü (Hageman Faktörü) aktive eder. Aktive olan 'Faktör XIIa', 'prekallikreinden' 'kalikrein' oluşturur. Faktör XIIa'nın başlattığı kaskattaki faktörlerden her biri Ca^{++} ve diğer bazı faktörlerin desteğiyle kendisinden sonra gelmekte olan faktörleri aktive eder. Son olarak ise 'Faktör X' aktive edilir ve 'Faktör Xa' oluşur. Bu noktadan sonra ortak yol koagülasyonu başlar.

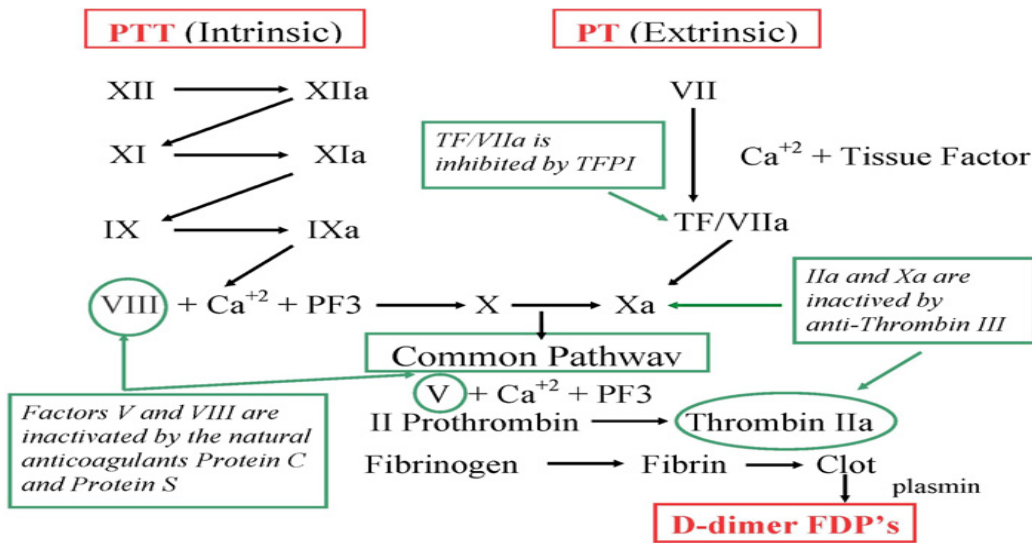
Ekstresek Yol

Ekstresek yol ise saniyeler içerisinde oluşmakla birlikte 'Faktör VII'nin 'Doku Faktörü (TF) diğer ismiyle 'Faktör III' ü aktive etmesiyle başlatılır. Son olarak 'Faktör X' aktive edilerek yolun bundan sonraki kısmı intrinsek sistem ile ortak olarak 'Ortak Yol' üzerinden ilerlemektedir. Ekstresek ve intrinsek koagülasyon yolu aynı anda başlamaktadır. Ekstresek yolun doğası patlayıcı bir yapıda olup 15 saniye gibi kısa sürede oluşur, intrinsek yol ise daha yavaştır ve oluşması 6 dakikayı bulabilmektedir.

Ortak Yol

Ortak yolakta diğer yolaklar tarafından aktive edilen 'Faktör Xa'; 'Faktör Va', Ca^{++} ve bazı fosfolipidlerle birlikte Protrombini Trombin'e dönüştürür. Yani Faktör II'yi aktive hale getirir. Trombin ise Faktör I'i aktive ederek, diğer anlamıyla Fibrinojen'i Fibrin haline getirerek pıhtının temelini oluşturur. Bundan sonraki basamak çapraz bağlı fibrin polimerin yani sağlam pıhtının oluşması basamağıdır. Trombin aynı zamanda Faktör XIII'ün aktivasyonunu da katalizlemektedir. Ortak yolun bu basamağında trombosit agregasyonu da güçlü bir sitümilandır.

Şekil 2. 2: Koagülasyon Kaskadı Şematik Çizimi (Johari ve ark.; Brief Overview of the Coagulation Cascade)



2.2.6. DVT KLİNİĞİ VE TEŞHİSİ

DVT kliniği akut veya subakut olabilir, semptomları ise genelde ekstremitelerde çap artışı, ağrı, sıcaklık ve kızarıklık olup bu semptomlar çeşitli kombinasyonlarda karşımıza çıkabilmektedir. Genelde birkaç gün içinde bu klinik belirtiler meydana gelse de bazen saatler içerisinde olabilen çok daha hızlı bazen de haftalar süren daha kronik bir gelişim süreci de görülebilmektedir[83].

Bunlarla birlikte DVT semptomlarının spesifikliği ve sensitivitesi düşüktür. Semptomlar asemptomatik bir skaladan kompartman sendromu boyutlarına kadar ulaşabilen geniş yelpazede karşımıza çıkmakta, semptomların ağırlığı DVT'nin lokalizasyonuna, trombus yüküne ve oluşum hızına göre şiddetlenebilmektedir. Asemptomatik veya nonspesifik semptomları olan DVT hastaları kolaylıkla gözden kaçırılabilir.

Ayırıcı tanıda yüzeysel cilt-cilaltı enfeksiyon ve inflamasyonları, bakter kist rüptürleri, kas içi hematomlar, lenfödem ve akut arteriyel oklüzyonlar düşünülmelidir.

DVT hastalarında PE kliniği de çok iyi bilinmelidir. Semptomatik PE hastalarının %70'inde DVT bulunmakta, tedavi verilmeyen DVT'ler 1 hafta içerisinde proksimale ilerleyebilmekte ve PE riskini artırmaktadır[84]. Küçük ve klinik olarak önemsiz PE'ler bazen tomografi esnasında sporadik olarak tanımlanmakta bu tür hastalar asemptomatik olarak hastalığı geçirmektedir. Semptomların şiddeti DVT'de olduğu gibi trombus yükü, etkilenen alanın büyüklüğü ve hızı ile doğru orantılıdır. Masif PE'de ani hipotansiyon, hemodinamik instabilite ve kardiyak arrest olabilmektedir. Submasif PE'de semptomlar daha az gürültülü olmakla birlikte en sık takipne ile birlikte plöretik tipte göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi ve inatçı öksürükle de kendini gösterebilmektedir.

Bu geniş klinik yelpazeden anlaşılacağı gibi DVT teşhisi için dikkatli bir değerlendirme ve hasta anamnezinin iyi olarak alınması gerekmektedir. Laboratuvar yöntemleri ve görüntüleme yöntemleri de kullanılarak özellikle sessiz gruptaki asemptomatik veya silik semptomu bulunan hastaların teşhisi sağlanmalıdır. DVT teşhisi için kullanılan tanı yöntemleri alt başlıklar halinde aşağıda incelenmiştir.

2.2.6.1. Öykü ve Fizik Muayene

Dikkatli bir hasta anamnezi birçok hastalıkta olduğu gibi DVT için de klinisyenin tanıya ulaşmasını kolaylaştıracaktır. Yukarıda DVT kliniğinde açıklanan semptomların varlığı DVT'yi akla getirmeli, hastanın geçmişinde yaşadığı trombotik olaylar, ailede yaşanan geçmiş trombotik durumlar, gebelik, ilaç kullanımı, sigara içiciliği, aktif enfeksiyonlar, Covid-19 semptomları, malignite şüphesi ve yakın zamanda immobilitate nedeni olabilen hastane yatışı, sakatlanma ve yaralanmalar gibi durumlar göz önüne alınarak öykü alınmalıdır.

Öyküden sonraki basamak kişinin ayrıntılı fizik muayenesidir. DVT hastaları lokalize edilemeyen künt bir ağrı tarifler. Etkilenen ekstremitte ve bölgenin şişlik ve hassasiyeti, ısı artışı, bazen tromboze olan damarın palpe edilebilmesi ve yüzeysel kollateral venlerin görülmesi fizik muayenede fikir verebilmekte olup DVT genel semptomlarının nonspesifik semptomlar olduğu ve geniş yelpazede ortaya çıktığı unutulmamalıdır.

Gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin henüz ortaya çıkmadığı 18. ve 19.yy'da tıp insanları DVT teşhisi için çeşitli fizik muayene bulguları tanımladılar ve bu klinik işaretler tanımlayan bilim insanlarının isimleri ile literatüre girmiştir. Aşağıdaki Tablo 2.5'de özel klinik işaretlerin ortaya çıktığı lokalizasyonları, Tablo 2.6'da ise kronolojik sırasıyla sık kullanılan DVT klinik işaretleri ve açıklamaları verilmiştir[85];

Tablo 2.5.: Lokalizasyonuna Göre Klinik İşaretler (YE ve ark.; Venothromboembolic signs and medical eponyms: Part I)

KONUM	KLİNİK İŞARETLER
İnguinal Ligament	Rieländer, Ducing
Uyluk	Krieg
Popliteal	Ducing, Homans
Bacak	Ducing, Meyer, Krieg, Pilcher, Bauer
Baldır	Ducing, Olow, Krieg, Bancroft
Ayak	Denecke, Payr, Krieg, Bisgaard

Tablo 2.6.: DVT'nin kronolojik sırayla tanımlanan klinik işaretleri (YE ve ark.; Venothromboembolic signs and medical eponyms: Part I)

İSİM	YIL	İŞARETİN ANLAMAMI
Trousseau	1873	Maligniteli hastalarda ortaya çıkan ve 'Trousseau'nun malignite belirtisi' veya 'Trousseau Sendromu' olarak bilinen aşkar ya da gizli malignitesi olan hastalarda birden fazla bölgede ortaya çıkan spontan tekrarlayıcı ve gezici tromboz anlamına gelmektedir. (ayrıca gizli tetani belirtisinin ismi de aynı olması nedeniyle karıştırılmamalıdır)
Mahler	1895	Lohusalık döneminde vücut sıcaklığı azaldıkça azalmayan aksine artan -sıcaklıktan bağımsız- nabız sayısı
Rieländer	1906	Lohusalık döneminde Poubart ligamanının alt bölgesinde kasık bölgesinde ağrı, karında o tarafta hissedilen basınç hissi
Michaelis	1911	Lohusalık döneminde subfebril sıcaklık artışı
Ducuing	1929	İnguinal ligament, iliak fossa, popliteal fossa ve baldır altında hafif basınç yapılmasıyla ortaya çıkan ağrı
Denecke	1929	Uzun süreli yatak istirahati sonrası ayağa kalkılmasıyla meydana gelen plantar arkin posterior bölümündeki ayak tabanında keskin ağrı
Olow	1930	Baldır triceps surae kasının aşil tendonunu oluşturduğu 1/3'lük alt kesimden tutulur. Önden tibiaya doğru orta şiddette basınç uygulandığında bu bölgede ağrı hissediliyorsa işaret pozitifdir
Payr	1931	Ayağın medial plantar yüzüne uygulanan basınç sonrası 'calcaneus'ta hissedilen ağrı –alt ekstremitte trombozunun ilk 24 saatteki ilk belirtisi olabilmektedir- (ayrıca menisküs ağrısının belirtisine de bu isim verilmektedir ve karıştırılmamalıdır)
Meyer	1932	Tibiaya önden arkaya doğru yapılan basınç uygulamalarında bacağın medialinde 'posterior tibial vende' şiddetli ağrı hissedilmesidir
Krieg	1935	Ven trasesi boyunca addüktör kanal, baldır veya ayak tabanına uygulanan basınçların ağrıya neden olmasıdır
Westermarck	1938	Pulmoner emboli hastalarında akciğer grafisinde (PAAG) vaskülarite kaybı
Pilcher	1939	Sıcaklığında anlamsız artış olan bacak için her iki bacağın üzerindeki kıyafetler çıkarılarak 10 dakika sonra yapılan ısı muayenesinde DVT'si bulunan bacadaki ciddi derecedeki sıcaklık farkını ifade etmektedir
Hampton	1940	Pulmoner emboli hastalarında PAAG'de pulmoner infarktüse bağlı düzensiz 'hörgüç' şeklindeki gölgeyi tanımlamaktadır

Homans	1941	Ayak dorsifleksiyonuna zorlanması ile baldırda ağrı hissedilmesi
Bisgaard	1941	Calcaneo-malleolar bölgenin infiltrasyonu, derin bir basınç ağrısı olarak kendini göstermektedir
Bauer	1941	Bacakta huzursuzluk ve baldırda geçici ağrıyı ifade etmektedir
Bancroft	1945	Palpasyonla etkilenen ekstremitedeki ödem hissedilmesi ve ağrının 'gastroknemius' kasına basıldığında tibia arka yüzünde ortaya çıkmasıdır

2.2.6.2. Wells Skorumlama Sistemi

Yukarıda bahsedilen tüm klinik işaretler görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte terk edilmeye başlansa da DVT tanısı kesin sınırlar içerisinde konulabilen bir tanı halen değildir. Bunun sebebi DVT'nin bulunduğu lokalizasyona, trombus yüküne ve oluşma hızına göre farklı bulgular vermesi olduğundan DVT tanısı için birçok algoritma ve skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bunlar poliklinik şartlarında değerlendirme yapılarak DVT açısından fikir vermeyi amaçlayan Wells Skorumlaması, Geneva Skorumlaması, Minaiti Skorumlaması ve Charlotte kuralları gibi bir takım tanımlamalar geliştirilmiş olsa da modifiye edilmiş 'Wells Skorumlama Sistemi' bunlardan en yaygın kullanılan ve kabul edilen skorlama sistemi olup genel olarak proksimal DVT'li hastalar için belirleyici olarak kabul edilmektedir[86, 87]. Tablo 2.7'de Wells Skorumlama Sistemi gösterilmiştir[88].

Orijinal Wells skorumlamasında geçirilmiş DVT kriteri olmayıp toplam skora göre düşük, orta veya yüksek risk sonucunu vermektedir. Ancak 'Modifiye Wells Skorumlama Sisteminde' geçirilmiş DVT için +1 puan eklenmekte, toplam skora göre 'Olası DVT' (≥ 2 puan) veya 'Olası DVT değil' (≤ 1 puan) şeklinde ikili olarak değerlendirilmektedir[89]. Orijinal veya Modifiye Wells skorumlama sistemlerinin birbirine karşı üstünlüğü henüz kanıtlanamamış olsa da mevcut 3 kriterli orijinal Wells skorumlamasının ölçülebilir D-dimer testi varlığında daha fazla kullanışlı olduğu bildirilmektedir[88].

Tablo 2.7.: Orjinal ve Modifiye Wells Skorlama Sistemi ve puanlama şekli (Engelberger ve ark.; Comparison of the diagnostic performance of the original and modified Wells score in inpatients and outpatients with suspected deep vein thrombosis)

KLİNİK ÖZELLİK	PUAN
Aktif kanser (palyatif takipliler, son 6 ayda geçirilmiş veya halen tedavisi alanlar	+1
Alt ekstremitenin paralizi, parestizi veya alçı nedeniyle immobilize kalması	+1
Son zamanlarda 3 günden fazla immobil kalınan yatak istirahati veya son 4 hafta içerisinde büyük cerrahi işlem geçirmiş olmak	+1
Derin venöz sistem trasesi boyunca hassasiyet	+1
Tüm alt ekstremitenin şişmiş olması	+1
Etkilenen bacağın asemptomatik bacağına kıyasla 3 cm'den fazla şişmesi	+1
Etkilenen bacakta gode bırakan ödem varlığı	+1
Nonvariköz kollateral süperfisiyal venlerin varlığı	+1
DVT dışı konulabilen alternatif tanının varlığı	-2
Modifiye Wells skorunda ek özellik; Geçirilmiş kanıtlı DVT öyküsü	+1
Risk kategorisi: (orijinal Wells skorlamasına göre)	
Düşük risk ≤ 0 puan	
Orta risk = 1 veya 2 puan	
Yüksek risk ≥ 3 puan	
Risk kategorisi: (modifiye Wells skorlamasına göre)	
≤ 1 puan: olası DVT değil	
≥ 2 puan: olası DVT	

Düşük Modifiye Wells Skoru ve düşük değerlerdeki D-dimer değerleri DVT'yi büyük oranda dışlamakta olup, birlikte değerlendirildiğinde DVT için negatif prediktif değeri %98.8'e ulaşmaktadır[90].

2.2.6.3. Laboratuvar

20.yy sonlarına kadar DVT tanısı için herhangi bir spesifik serum belirteci bulunmamakla birlikte günümüze kadar en yaygın kullanılan ve kabul edilen ‘D-dimer testi’ olmuştur. D-dimer testinin yüksek duyarlılığı olmasına rağmen tanıyı doğrulamak için özgüllüğü düşüktür. Tanı için USG, BT ve venografi gibi ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağımlılık D-dimer testinin klinisyenler tarafından yeterli görülmemesine yol açmış son yıllardaki çalışmalar bu amaçla DVT için yeni laboratuvar parametrelerinin oluşturulmasını amaçlamaktadır. Mikropartiküller, selektin, interlokin-10 ve diğer inflamatuvar belirteçleri gibi çeşitli biyomarkerların kandaki seviyeleri ile ilgili çok önemli araştırma çabaları devam etmektedir[91]. Bazı önemli belirteçler alt başlıklar halinde incelenecektir.

D-dimer

Fibrinolitik sistemin en önemli ve en köklü belirteci olan D-dimer; esas olarak bir fibrin yıkım ürünüdür. Plazma yarı ömrü 8 saat olan D-dimer, koagülasyon sisteminin aktive olmasıyla meydana gelmiş ‘fibrinin’ ortamdaki ‘plazmin’ tarafından parçalanmasıyla oluşmaktadır[92].

D-dimer ölçümü yalnızca DVT dışlanması için değil, antikoagülan ilaçlar sonlandırıldığında hangi hasta gruplarının rekürren tromboz açısından risk altında olduğunu tahmin etmek için de kullanılmakta olup yatakbaşı veya immünflorasan testler, immünotürbidimetrik testler gibi birçok ölçüm metodu bulunsa da uzun sonuç verme süresine karşın en optimal sonuç veren ‘Enzim Linked ImmunoSorbent Assays’ (ELISA) ölçüm metodu; düşük D-dimer seviyelerinde bile yüksek duyarlılığa sahiptir[93].

D-dimer değerleri yalnızca akut trombüs ile değil gebelikte, kanserde, travmada, cerrahide, enfeksiyonlarda, inflamatuvar süreçlerde ve ileri yaş gibi pek çok klinik tabloda değerleri artmaktadır. Bu da D-dimer testinin yüksek duyarlılığa (%96) rağmen özgüllüğünün neden bu denli düşük (%40) olduğunun açıklanmasına fırsat vermektedir[91]. Bu yüzden DVT tanısında D-dimer testinin yanında yardımcı testlere ihtiyaç vardır. Ayrıca D-dimer düzeylerinin yaşla birlikte arttığı akılda tutulmalıdır[94].

DVT şüphesi olan hastalarda yüksek D-dimer değerleri antikoagülasyon başlanması için yardımcı testlere yönlendirmekte olup D-dimer değerinin düşük olması DVT tanısından uzaklaştırmaktadır. Bu yüzden D-dimer testinin tek başına DVT tanı testi olarak değil diğer yardımcı tanı yöntemleri ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte kullanımı önerilmektedir.

D-dimer testinin akut DVT için tanı testi olmasının yanı sıra tedaviyi izleme ve değerlendirme için takip amacıyla kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda yüksek D-dimer düzeylerine sahip hastaların antikoagülan ilaçlarının kesilmesi sonrası daha yüksek oranda rekürren trombozlara neden olduğu, hatta tedavi sürecinde rekanalizasyonu tam olmayan hastaların yüksek D-dimer seviyeleri ile ilişkisi gösterilmiş, bu da bizlere D-dimer testlerinin yalnızca ilaç başlangıcında değil, antikoagülan başlanılan hastaların izleminde de önemli olabileceğini göstermektedir[95-97].

P-Selektin

P-selektin, L-selektin ve E-selektin ile birlikte hücre adezyon elemanlarının parçasıdır. Hemostaz başlangıcındaki endotel aktivasyonu sonucu damar endoteline trombositlerin ve lökositlerin agregasyonunda önemli rol oynamaktadır[98]. Tüm bunlarla birlikte P-Selektinin, tromboz ve vasküler hastalıkta inflamasyon aracılığıyla rol aldığını bizlere göstermektedir. Çeşitli çalışmalar DVT'li hastalarda yüksek P-selektin değerlerine rastlamıştır[99]. Tedavi için verilen heparinin başlangıçtaki yüksek P-selektin değerlerini düşürdüğü görülmüş D-dimer ve Wells skorlarının yüksekliği ile DVT tanısını doğrulayabileceği gösterilmiştir[100, 101].

P-selektin, DVT için umut vericidir. Hastalığın ilk andaki tanısına ve tedavi sürecine rehberlik edebilecek yüksek pozitif prediktif değere sahip noninvaziv bir test olması umutları artırmaktadır.

E-Selektin

E-selektin de P-selektin gibi trombotik süreçte yanıtı güçlendiren bir prekürsör olup E-selektin seviyelerinin inhibisyonunun trombozu azaltmada etkili bir yol olabileceği gösterilmiştir[102].

Mikropartiküller

Mikropartiküller, endotel aktivasyonu veya yaralanması ile başlayan hemostatik süreçte veya apoptotik süreçte trombosit, lökosit ve endotelial hücrelerin plazmalarının zarlarından salınan, 1 mikrondan daha küçük membranöz veziküllerdir ve doku faktörü (TF) gibi prokoagülan proteinler içermektedir[103, 104].

Mikropartiküllerin hemostazdaki bu rolü araştırmacıları DVT için tanı testlerinden biri haline gelmesi için çalışma yapmaya itmiş, özellikle kanserle ilişkili DVT'lerin gelişiminde bu mikropartiküllerin önemli yer aldığı gösterilmiştir.

Trombin

Ortak yolda bahsedilen koagülasyon kaskadının nihai evrelerinden biri protrombinin trombine dönüşümüdür. Hemostazın bu parçasının olası DVT riskli hastalarda değerinin ölçülmesi ile elde edilen sonuçlar, trombinin tromboz açısından prediktif bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Diğer testlerde olduğu gibi kombine testlere, görüntüleme yöntemlerine veya algoritmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Fibrin

Trombin gibi Fibrin de koagülasyon kaskadında yer almakta ve trombusun son prekürsörü olarak görev yapmaktadır. D-dimer değerleri ile birlikte Fibrin ölçümlerinin postoperatif gelişen DVT'lerde %70'leri bulan prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir[105].

Faktör VIII

Faktör VIII'in trombozda belirteç olabileceği çalışmalar yeni olup yalnız tromboz için belirteç değil aynı zamanda yüksek Faktör VIII'li hastaların rekürren tromboz açısından 7 kattan daha fazla risk altında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[106].

Albumin

Son zamanlarda sıklıkla 'İskemi Modifiye Albumin(İMA)' değerleri ilgili çalışmalar yapılsa da serum albumin değerinde oluşan azalma, sıklıkla inflamasyonla ilgili olmakta bu da trombozun ve DVT'nin belirtisi olabilmektedir. Akut PE'yi inceleyen bir çalışmada serum albuminde oluşan her 1 birimlik azalmanın PE riskini %75 artırdığını,

semptomatik PE'li hastalarda serum albumin değerinin düşük olduğunu göstermiştir[107]. Serum albumin değerindeki düşüş de DVT için anlamlı olabilir.

Diğer

DVT teşhisi için vücutta birçok madde çalışılmış olsa da şu an için tek başına DVT için tanı testi olabilecek bir test henüz yoktur. İnflamatuar sitokinlerin DVT ile ilişkisi incelenmiş, CRP, kolesterol seviyeleri, serum glikoz değerleri ile ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Bu sonuçların çoğu umut vericidir ama DVT tanısında yer almaları için çok daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır[91].

Tam Kan Sayımı ve İnflamatuar Belirteçler

Tam kan sayımının ayrı bir başlık altında incelenmesinin nedeni son yıllarda tam kan sayımı ile hesaplanan bazı sistemik inflamatuvar belirteçlerinin vasküler, trombotik, inflamatuvar hatta malign süreçlerin tanısı için önemli bir belirteç olabileceği bildirilmiştir. Bu inflamatuvar belirteçler Nötrofil sayısının Lenfosit sayısına bölünmesi ile bulunan Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR) ve Trombosit sayısının Lenfosit sayısına bölünmesi ile bulunan Platelet-Lenfosit Oranı (PLR) değerleridir. Oldukça kolay şekilde hesaplanan ve ek masraf gerektirmeyen bu testlerle ilgili önemli çalışmalar yapılmış, halen ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Mekanizma olarak DVT ve tromboz olaylarında artan inflamatuvar mediatörlerle birlikte inflamasyonun artışı, disfonksiyonel lenfositler, provoke nötrofil ve makrofaj agregasyonu tarafından başlatılan inflamatuvar sitokinler ve kemokinler dizisi olabilir ve bunlara bağlı olarak da bu inflamatuvar belirteçlerin değerlerinin yükseldiği düşünülmektedir[108].

NLR bir çok kardiyovasküler hastalıkla ilişkili bulunduğu aynı zamanda özellikle proksimal DVT'li olgularda daha yüksek değerlere ulaştığı, PLR değerlerinin ise kanserli olguların trombozunda önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir[109]. Yalnızca DVT açısından değil trombozun diğer bir yansıması olan PE için yüksek riskli hastalarda da NLR ve PLR'nin arttığı görülmüş, PLR ve NLR'nin çeşitli mortalite oranlarını öngörme üzerine de etki edebileceği belirtilmiştir[110]. Yüksek NLR değerlerine sahip hastaların uzun hastane yatış süreleri ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir[111].

Bu geniş yelpazedeki çalışmalar bizlere başta NLR ve PLR olmak üzere inflamatuvar biyobelirteçlerin daha fazla çalışılmaya, DVT için belirteç olurken tanımlayıcı hatlarının daha keskin şekilde oluşturulmasına ve daha spesifik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

2.2.6.4. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)

Ultrasonografi (USG), doppler seçeneği ile birlikte (RDUS) semptomatik DVT'li hastaların teşhisinde oldukça fazla tercih edilen, oldukça yüksek duyarlılığı (%96) ve özgüllüğü (%98) bulunan tanı yöntemidir[112]. Bu yüksek duyarlılık ve özgüllüğe rağmen distal DVT'lerde duyarlılığı %60'lara kadar düşmektedir. RDUS'un uygun maliyetli, noninvaziv ve güvenli tanı yöntemi olduğu kanıtlanmıştır. Uygulama kolaylığı açısından da tercih edilen RDUS hastanın yatakbaşında dahi uygulanabilmektedir. DVT seyrinde erken tanı ve tedavinin çok önemi olmasından dolayı klinik şüphe halinde hızla RDUS uygulanabilir, bu hızlı şekilde teşhisine yardımcı olmasının yanı sıra trombüsün yerini, boyutlarını ve vafını (akut-subakut-kronik) ayırt etmede oldukça avantajlıdır[113].

Radyasyon ve kontrast madde kullanımının olmaması avantajı iken hasta ile ilgili faktörler ve uygulama ile ilgili subjektivite ise dezavantajlarıdır. RDUS yalnızca DVT teşhisinde değil, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, rekanalizasyonun oluşumuna, tedavi süresince değişen trombüs yüküne, sonrasında gerçekleşen rekürren trombozlara ve DVT'li venöz yapıların ilerde gelişebilecek reflü ve yetmezlik bulgularına dolayısıyla Posttrombotik Sendrom (PTS) gelişiminin değerlendirilmesine ışık tutmaktadır. Tüm yönleriyle günümüzde DVT için en sık kullanılan tanı yöntemi olmayı sürdürmektedir.

2.2.6.5. MR Venografi-BT Venografi

MR Venografi (MRV) özellikle proksimal DVT'li olgularda oldukça ayırt edici ve intraabdominal kompresyon durumları, bası bulguları gibi durumları da açıklaması nedeniyle tercih sebebidir[114]. Ayak dorsumundan verilen kontrast maddelerin derin venleri ardından iliak venleri ve Vena Cavayı doldurması incelenebilir. Akut ve kronik trombüs ayırımını yapabilmesi avantajı olmakla birlikte, kontrast ve çekim zorluğu gibi dezavantajları vardır.

BT Venografi (BTV), MRV'de olduğu gibi ayak dorsumundan verilen kontrast madde ile inceleme yapabildiği gibi Pulmoner BT Anjiografide verilen kontrast maddenin ardından venöz fazda çekim yaparak ayrı bir kontrast madde ihtiyacı duyulmadan değerlendirme imkanı verebilir. DVT ile birlikte PE şüphesi mevcutsa BTV öncelikli tercih edilmelidir. Vasküler ve perivasküler yapıların iyi şekilde değerlendirmesini yapar. Kontrast madde ve radyasyon gibi dezavantajları vardır.

2.2.6.6. Pulmoner BT Anjiografi

Pulmoner emboli ön tanılı hastalarda altın standart görüntüleme yöntemidir. Masif embolilerle birlikte submasif embolilerin ayrımını da yapabilmekte, özgüllüğü PE için oldukça yüksektir. DVT'de yeri sınırlı olup PE şüphesi varsa tercih edilebilir. Çekim hızı ve distal vasküler yapıların iyi bir şekilde değerlendirilmesine imkan vermesine rağmen kontrast madde ve radyasyon gibi dezavantajları vardır.

2.2.6.7. Venografi

Venografi yöntemi; alt ekstremitte ayak dorsumunda intravenöz ince bir damar yolu ile girilerek kontrast madde verilmesi, daha sonrasında ise derin venlerin vizualize edilmesidir. Ayak dorsumundan verilen kontrast maddenin derin venlerin içerisinde daha fazla durması ve inceleme için yeterli zamanı sağlaması için uygulanan ekstremitenin proksimaline turnike uygulanabilir. İyi doluşlar sağlandığında çeşitli açılarla çekilen pozlamalarla venografi tamamlanır. DVT için spesifik bulgular; belli bölgelerde kontrast renginde değişim, heterojen görünüm, akımın kesilmesi, derin venlerin dolmaması, bol miktarda venöz kollateral formasyonun izlenmesi ve birkaç farklı açıdan alınan görüntülerde venöz yapı içerisindeki trombüs ile uyumlu dolum defektlerinin görülmesi DVT açısından fikir verebilmektedir. Pahalı olması, kontrast alerjisi ve nefropati riski venografiyi ilk seçenek yapmasa da kılavuzlarda halen altın standart görüntüleme yöntemi olarak gösterilmektedir[115]. Özellikle USG ile teşhisi yapılamayan iliak trombozlu DVT hastalarında venografi ilk seçenek olmalıdır.

2.2.7. DVT KLİNİK SEYRİ VE KOMPLİKASYONLARI

DVT'de trombusun lokalizasyonu, trombus yükü ve oluşum hızı doğal seyirini etkileyen önemli parametrelerdir. DVT'nin lokalizasyonu genelde baldırdır ve trombus yükü az olduğu için çoğu asemptomatik şekilde kendiliğinden iyileşmektedir. Distal bölgedeki DVT'nin PE, rekürren tromboz, PTS gibi DVT'nin komplikasyonlarına gidişatı nadirdir. Proksimal bölgede oluşan DVT'ler ise PE ve diğer komplikasyonlar açısından daha risklidir. Hatta proksimal DVT'li hastaların kontrollerinde 1 yıl sonra bile %50'sinde trombus görülmüştür[84]. Semptomatik DVT'li hastaların %80'inin proksimal DVT'li olduğu bildirilmiştir[116, 117].

Distal DVT'ler çok nadir olarak PE sebebi olmaktadır. Ancak distal DVT'lerin proksimale ilerleme riski de göz ardı edilmemelidir. Tedavi verilmeyen semptomatik distal DVT'li hastaların 1 hafta içerisinde %25 kadarında trombusun proksimal venlere uzandığı görülmüştür[84]. Proksimal DVT'li hastaların tamamına yakınında distal DVT de bulunmakta ve bunların %90'ından fazlasında distal ve proksimal venlerin arasında kesinti yapmayan sürekli devam eden trombus imajları görülmüş, böylece proksimal DVT'lerde ki çoğu trombusun distalden köken aldığı düşünülmektedir[117]. Bu sebeplerle DVT lokalizasyonu klinik seyir açısından bize fikir vermekle birlikte semptomatik hastaların DVT komplikasyonları açısından daha fazla risk altında olduğu unutulmamalıdır.

Bu risk altındaki semptomatik DVT'li hastaların efektif tedavisi şarttır. Tedavinin temelini oluşturan antikoagülasyon damar içerisinde daha fazla trombus birikmesini önler, damar içerisindeki trombusu stabilize eder, trombusun endojen lizise uğramasına izin vererek tekrarlayan trombus ihtimalini azaltır. Efektif 3 aylık teröpatik tedavinin semptomatik distal DVT'lerin progresyonunu sifira kadar indirdiği çalışmalarda gösterilmiştir[118].

DVT'nin doğal seyri efektif tedavi ile trombusun kaybolması ve venöz akımın geri kazanılması temelinde olmasına rağmen, efektif tedavi alamayan, trombus yükü fazla olan, semptomatik ve risk faktörlerinin önüne geçilemeyen hastalarda DVT komplikasyonlarından bahsetmek mümkündür. DVT komplikasyonları aslında içerdiği trombusun etkileri ve mobilizasyonundan kaynaklı komplikasyonlardır ve sık görülen durumlar alt başlık halinde aşağıda incelenmiştir.

2.2.7.1. Rekanalize Akım

Rekanalize akım kavramı, kesin mekanizması tam bilinmese de tıkalı olan damar lümeninde trombüslerin boyut ve yapısında değişiklik olmasıyla birlikte damar lümeninin yeniden işlevsel olması ve kan akışına izin vermesi olarak adlandırılan bir süreçtir[119]. DVT'nin bir komplikasyonu değil, trombüsün damarı terk etme sürecinin ifadesidir. Aslında DVT komplikasyonları da rekanalize akıma bağlıdır; eğer DVT gelişen damarda rekanalize akım oluşumu erken dönemde başlamışsa, tedavinin efektif olduğundan, rekanalize akımın olmayışında ise yetersiz tedaviden bahsedilebilir. Trombüsün doğal seyri fizyolojik olarak lizise uğraması ve damarı terk etmesi ile akımın tekrar sağlanması yani rekanalizasyonudur. Ancak bu doğal seyrinde oluşabilen aksamaya bağlı gecikmiş trombüs lizisi, DVT komplikasyonlarını beraberinde getirmektedir.

DVT hastalarının takibinde bahsedilen rekanalizasyon aslında damar lümeninin tamamının trombüs veya sekellerinden ayrılması değil, parsiyel başlangıçlı şekilde içerisinden akıma izin verecek bir kanalcığın oluşması anlamında kullanılmaktadır. Rekanalizasyon; içerisinden yalnızca kan akımının geçebileceği küçük bir aralık olabileceği gibi lümenin tamamen temizlenmesiyle oluşan tam rekanalizasyon da oluşabilir ancak DVT gelişmesinden sonra damarın içerisinin tam rekanalizasyonu yani içerisinde trombüse dair herhangi bir işaretin kalmaması yalnızca %50 hastada mümkündür, bu da posttrombotik sendrom, rekürren tromboz gibi DVT komplikasyonlarının neden bu kadar fazla görüldüğü hakkında fikir vermektedir[120]. Bu sebepten ötürü son yıllarda trombüsün parçalanmasına yönelik endojen ve eksojen faktörler popüler araştırma konuları haline gelmiştir.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda bu fibrinoliz süreci ve koagülasyonla alakalı birçok çalışma yapılmasına rağmen son yıllarda çalışmalar inflamasyonun prokaogulan rolüne ve trombüs rezolüsyonuna etkisi olduğu anlaşılacak bu konulara yoğunlaşmıştır[121]. En önemli rolün koagülasyonda olduğu gibi yine endotelde ve fibrinolitik ve trombotik aktivitesi olan endotelyal hücrelerinde olduğu görülmüş, inflamasyonun doku faktörü (TF), trombosit ve fibrinojen aktivitelerini artırdığı ve fibrinolizisi inhibe ettiği anlaşılacak inflamasyonun yalnız koagülasyonda değil rekanalize akımın oluşması için trombüs rezolüsyonuna da etkisinin olduğu anlaşılmıştır[122].

Bildirilen rakamlara göre DVT’li bir hastanın tam rekanalizasyona ulaşmasının 4 yıla kadar sürdüğü, ortalama olarak da 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 1.yıl rekanalizasyon oranlarının ise sırasıyla %39, %64, %82 ve %90 oranında olduğu, rekanalizasyon vasfının değişmekle birlikte santral değil periferal olduğu gözlenmiştir[123, 124].

Proksimal DVT’li hastaların rekanalizasyon oranlarının daha düşük olduğu görülmüş, proksimale gidildikçe trombus yükünün artması nedeniyle oluşacak rekanalizasyon oranlarını düşürdüğüne dair güçlü kanıtların olduğu bildirilmiştir[120]. Sonuç olarak DVT’li hastaların rekanalize akıma ulaşmalarına büyük önem arz etmektedir. Erken başlayan lümen için yeniden kan akımı, ekstremitte distalinin venöz drenajını sağlamaya başlayacak, ekstremitte bulunan venöz hipertansiyonu azaltacak, semptomların şiddetini azaltıp komplikasyon görülme oranını azaltacaktır. Trombolitik ilaçların rekanalizasyon mekanizmalarının etkileri net olmamakla birlikte tedavi için en sık tercih edilen antikoagülan ilaçlar için etkin tedaviyle erken ve geniş rekanalizasyonun sağlanması, trombus yükünün azaltılması antikoagülan ilaçların temel amacıdır[125]. Bu nedenlerle verilen antikoagülan ilaçların etkinliği rekanalizasyon derecesiyle yakın ilişkilidir ve iyi bir antikoagülan ilaç rekanalizasyona ulaşma süresini kısaltarak DVT tedavisinde etkin hale gelmektedir. İlaç etkinliğinin iyi olamaması nedeniyle rekanalizasyona ulaşma süresi uzarsa DVT komplikasyonlarına gidiş de o oranda yüksek olmaktadır.

2.2.7.2. Rekürren Tromboz

Verilen DVT tedavisi sonrası tekrar akut ekstremitte şişliği ve o ekstremitte şiddetli ağrıyla tekrar başvuran hastalar bizlere ‘rekürren tromboz’ kavramını düşündürür. Teşhisi zor olmakla birlikte DVT tedavisi altındaki bir hastanın ekstremitte şişliğinin olması aslında çoğu venöz yetmezlik veya diğer alt ekstremitte problemlerinden kaynaklansa da rekürren DVT gelişen hasta oranı da %30’lar gibi azımsanmayacak derecede olabilmektedir[126].

Trombusün rekanalizasyonunda oluşan bir başarısızlık ile DVT nüksü yani rekürren tromboz atakları ile yakın bir ilişki vardır[127]. Rekanalizasyondaki başarısızlık ise yetersiz tedavi yani DVT geçiren damarlarda bulunan rezidüel trombuslara bağlıdır. Erken

rekanalize olan hastalara oranla rezidüel trombüsü olan hastalarda ‘Rekürren DVT’ geçirme ihtimali 2.4 kat artmaktadır[128].

Yetersiz tedavi edilen proksimal DVT’li hastaların ilk 3 ay içerisinde %47 oranında rekürren tromboz olduğu gösterilmiş, yalnızca 5 günlük heparin tedavisi verilen sonrasında antikoagülan tedavi verilmeyen hastaların nüks oranı ilk 3 ay içerisinde %20’den fazla olduğu görülmüştür[126, 129]. Yeterli antikoagülan tedavi alan hastalarda bu oranlar daha düşüktür. Bu sebeplerle verilen antikoagülan tedavinin etkinliği hastalarda rekürren tromboz görülme oranlarıyla direkt olarak ilgilidir.

2.2.7.3. Posttrombotik Sendrom (PTS)

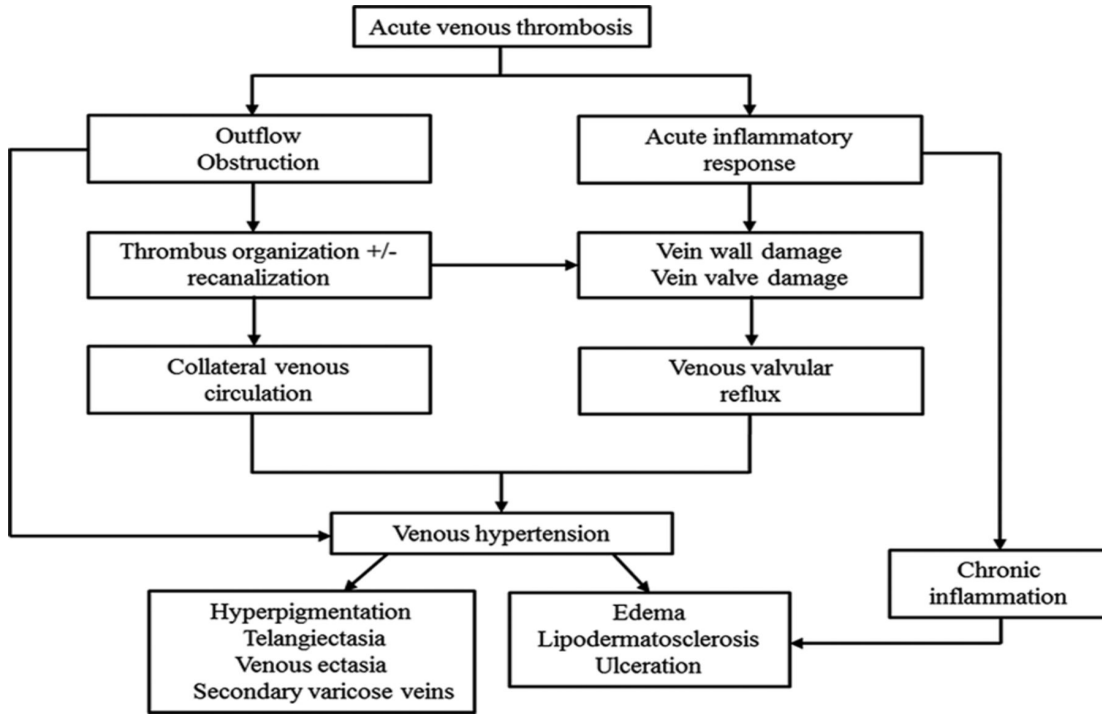
‘Flebitik sendrom’, ‘Postflebitik sendrom’ veya ‘Sekonder venöz staz sendromu’ olarak da anılan ‘Posttrombotik Sendrom’ (PTS); -semptomların ağırlığı hastadan hastaya değişmekle birlikte- temelde klinik belirtileri kronik venöz yetmezlik spekturumunda ortaya çıkan DVT’nin yıllarca süren ilerleyici bir komplikasyonudur[7, 130].

DVT’nin komplikasyonunun yanında aslında kronik bir sekeli olan PTS’ye; trombozun inflamatuvar yanıtı ve rekanalizasyonu sürecinde venöz kapakçıkların hasarlanmasına bağlı venlerde reflü oluşumu, trombüse bağlı rezidüel venöz oklüzyon ve bu ikisinin etkisiyle oluşan venöz hipertansiyon neden olmaktadır[131, 132]. Venöz hipertansiyona bağlı artan derin venöz basınç, kapiller permeabilite artışına, ardından damar içinden transüstasyona teşvik ederek doku ödemi oluşumuna, hiperpigmentasyona, varisli damarlara, deri altı fibrozisi ve son olarak doku hipoksisi ve ülserasyonuna neden olmaktadır[132]. PTS patofizyolojisi tam olarak net değildir ancak merkezde venöz hipertansiyon olduğuna inanılmakta, Şekil 2.3’te de PTS patofizyolojisi özetlenmektedir[7].

DVT gelişimi sonrası trombüsün erken rezolüsyonu kapak fonksiyonlarını koruyabilmekte ve dolayısıyla PTS gelişme ihtimalini azaltabilmektedir, çünkü; DVT sonrası ilk haftada hastaların %17’sinde, 1 yıllık takiplerinde ise %69’lara kadar ulaşabilen venöz reflünün olduğu bazı çalışmalarca gösterilmiştir[133, 134]. DVT’li hastalarda efektif antikoagülasyon verilmesine rağmen ilk 2 yıl içerisinde %20 ila %40 oranında PTS görülebilmekte, %5-10 oranında ise alt ekstremitelerde ülserleri ile karakterize ciddi PTS

gelişebilmektedir[135, 136]. Bazı çalışmalar da çeşitli inflamasyon belirteçlerinin yüksekliği ile PTS gelişimi arasında paralel bir ilişki olduğunu bildirmiştir[7]. Bu yüzden PTS gelişimi ve inflamasyon belirteçleri ile ilgili daha detaylı araştırmaların gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Şekil 2. 3: PTS temel patofizyolojisi (KAHN ve ark.; The Postthrombotic Syndrome: Evidence-Based Prevention, Diagnosis, and Treatment Strategies)



PTS; kişiler için yalnızca klinik problem dışında sağlık sistemine ciddi bir yük getiren ve hayat kalitesini de (Quality of Life -QoL-) düşüren problemler bütünüdür. Yaşam kalitesinde düşme ve klinik bulgularla hastaneye devamlı başvurular sonucunda ABD’de kişi başı yıllık ortalama 600\$ olan sağlık harcaması, DVT ile 17.000\$, PTS nedeniyle ise yıllık 20.000\$’ın üzerine çıkmaktadır[137, 138]. PTS için proksimal DVT’li

hastalarda distal DVT'lere göre riskin 2 kata kadar arttığı gösterilmiş, PTS gelişimi için diğer bazı risk faktörleri Tablo 2.8'de gösterilmiştir[131].

Tablo 2. 8: PTS için risk faktörleri (BOZKURT ve ark.; Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu 2021)

Risk faktörleri		Risk faktörü olmayanlar	Risk faktörü olduğu konusunda tartışılmalı durumlar
DVT tanısı esnasında	DVT takibi sırasında		
- Proksimal DVT	- Aynı taraftan tekrar DVT geçirmek	Sebepsiz veya sekonder DVT olması	DVT tedavisinde kullanılan antikoagülan tipi (DMAH, DOAK)
- İleri yaş	- VKA tedavisinin ilk üç ayında yetersiz INR kontrolü	- Yaş	- USG'de valvüler yetmezlik ve/veya rezidüel ven tıkanıklığı olması
- Obezite (BMİ >30)	- DVT'den bir ay sonra kalıcı venöz semptomlar/bulgular	- Kalıtsal trombofili varlığı	- Başlangıç döneminde veya rezidül pıhtının sonografik veya biyokimyasal özellikleri
- Aynı tarafta DVT Öyküsü		-Antikoagülasyon süresi	- İnflamasyon ve/veya fibrozis biyobelirteçleri: CRP, IL-6, IL-8, ICAM-1, MMPs
- Önceden var olan primer venöz yetmezlik			- D-dimer
			- Faktör VIII

CRP: C-reaktif protein, IL: İnterlökin, ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1, MMP: Matriks metalloproteinaz

PTS tanısı klinik olarak konulmakta, DVT oluşan ekstremitedeki tipik semptomlar ve bulgular eşliğinde tanı konmaktadır. Ne yazık ki PTS tanısını koyabilmek için net bir objektif test, görüntüleme yöntemi veya biyobelirteç gibi standart bir tanı yöntemi yoktur[139]. Bu nedenle birçok tanısal ölçek geliştirilmeye çalışılmış, ‘Villalta’, ‘Ginsberg’, ‘Brandjes’, ‘Widmer’, ‘Klinik Etyolojik Anatomik ve Patofizyolojik Sınıflandırma (CEAP)’ gibi skorlamalar geliştirilmiş olsa da, PTS tanımı için kullanılan ve üzerinde en fazla mutabık kalınan, PTS’yi en iyi tanımlayan tanısal ölçek ‘Villalta’ skorlama sistemidir[131].

Villalta Skorlama Sistemi; Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) tarafından önerilmiş olup, günümüzde şu an için PTS teşhisi, derecelendirmesi ve şiddeti için en sık kullanılan ve son yıllarda yapılan randomize kontrollü çok merkezli çalışmaların PTS teşhisi için kullandığı bir tanı ölçeğidir[135]. Sabina Villalta ve Paolo Prandoni tarafından oluşturulduğu için ‘Villalta-Prandoni’ ölçeği olarak da bazen anılmaktadır. Ölçek; 5 adet semptom (hastalar tarafından belirtilir) ve 6 adet klinik bulgu (klinikyenden tarafından değerlendirilir) olmak üzere 11 bileşenden oluşmakta, bu 11 bileşenin her biri 0 ila 3 arasında şiddet puanı ile puanlanmakta (0:yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli), her bir bileşenin verilen şiddet puanı ile toplanması sonucu toplam skorun 0-4 arasında olması; PTS yok, 5-9 arası hafif PTS, 10-14 arası orta PTS, ≥ 15 olması ise şiddetli PTS olarak adlandırılmaktadır. Ülser varlığı klinik puanı ne olursa olsun şiddetli PTS tanısını koydurmaktadır. Tablo 2. 9’da Villalta skorlama sistemi tablo halinde gösterilmiştir[140]. Villalta skorlama sisteminin en önemli dezavantajı; hem hasta hem de hekim tarafından subjektif bulgular içermesi ve puanlamanın bu subjektiviteden etkilenmesi dezavantaj olarak sayılabilir.

PTS tedavisi de teşhisi gibi zordur ve kesin değildir. Hastaların yaşam tarzı değişikliği bir tedavi stratejisi olabileceği gibi ortamda oklüzyon yaratan trombüs veya sekeli varsa bunun uzaklaştırılması için girişimsel ve mekanik yöntemler de kullanılabilir. PTS tedavisi önleme basamağında başlar ve bu da DVT sonrası görüldüğü için temel tedavi stratejisi DVT’nin tam ve etkin şekilde tedavi edilmesidir.

Konservatif olarak elastik bandaj uygulamaları, düzenli yürüyüş ve fiziksel aktivite, BMİ yüksek olan kişilerin kilo vermesi, istirahat sırasında bacak elevasyonu gibi yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ülser mevcut ise düzenli yara bakımı yapılmalıdır. Tüm bunların yetersiz gelmesi halinde cerrahi tedaviye başvurulabilir,

cerrahi tedavide amaç reflüyü düzeltme, tromboz sekellerini temizleme veya drenaj sağlama amacıyla venöz bypass yapılması temeline dayanmaktadır. Trombüs ve sekeline bağlı oklüzyon varlığında ise endovenöz girişimsel işlemler ile oklüzyonlar giderilerek venöz drenajın rahatlatılması amaçlanır, venöz hipertansiyonun düzelmesi ile PTS şiddetinde azalma görülmesi amaçlanmaktadır. Kronik venöz hastalık tedavisinde kullanılan venoaktif ilaçlar da tedavide kullanılabilir ancak tedavinin temeli DVT'nin hızlı ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi esasına dayanmaktadır. Bu da efektif bir antikoagülan ilaç seçimi ve tam bir trombüs rezolüsyonu sağlamak ile mümkündür. DVT sonrası trombolitik tedavi veya trombektomi sonrası yüksek komplikasyon oranları bildirilmiş, PTS'yi önlemek açısından antikoagülan tedaviye göre anlamlı bir fark görülmemiştir[141]. Aynı şekilde başlangıç tedavisi olarak 'Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin' (DMAH) tedavisi ile 'Standart Heparin' (SH) arasında da PTS gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır[142].

Tablo 2. 9: Villalta Skorlama Sistemi (KAHN.; The post-thrombotic syndrome)

SEMPTOMLAR/KLİNİK BULGULAR	YOK	HAFİF	ORTA	ŞİDDETLİ
SEMPTOMLAR (HASTA TARAFINDAN BİLDİRİLEN)				
Ağrı	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Kramp oluşması	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Ağırılık hissi	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Kaşıntı	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Parestezi	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
KLİNİK BULGULAR (KLİNİSYEN TARAFINDAN GÖZLEMLENEN)				
Pretibial Ödem	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Hiperpigmentasyon	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Venöz Ektaziler	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Cilt dokusunda sertleşme	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Kızarıklık-Kırmızılık (inflamasyona bağlı)	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan
Kompresyonla ağrı	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan

2.2.7.4. Pulmoner Emboli

DVT ile birlikte VTE'yi oluşturan PE ani başlangıçlı, mortalitesi yüksek, bazı hastalarda da asemptomatik veya semptomların silik olması nedeniyle teşhisinin zor olabildiği akut mortal bir hastalıktır. Genellikle odak alt ekstremite venleri ve en fazla iliofemoral DVT'lerden sonra görülmektedir. Semptomatik DVT'si olan hastalar ayrıntılı bir görüntüleme yöntemi ile (Sintigrafi veya BT) incelendiğinde %50 ila %70 oranlarında asemptomatik de olsa PE mevcut olduğu görülmüştür[84, 143, 144]. Bu yüksek oran DVT ile PE'nin ne derece yakın ilişkide olduğunu göstermektedir.

PE hastalarında ayrıntılı bir anamnez alınmalı, DVT bulguları taranmalı, klinik şüphe durumunda alt ekstremiteye yönelik RDUS ile inceleme yapılmalıdır. Semptomlarından yukarıda da bahsedildiği gibi ani hipotansiyon, hemodinamik instabilite ve kardiyak arrest gibi mortal belirtilerin yanında takipne, plöretik tipte göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi ve inatçı öksürükle de kendini gösterebilmektedir. Tedavi edilmediği takdirde semptomatik PE'li hastaların %30'u hastane içi mortaliteyle ilişkili olup tedavi verilse dahi mortalite oranı %8'i bulmaktadır[145].

2.2.7.5. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH)

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon (KTEPH); pulmoner arter içerisinde, organize olmuş, akut vasıfta olmayan trombus varlığı ile birlikte ortalama 'Pulmoner Arter Basıncının' (PAB) 25 mmHg'dan daha büyük olması ile karakterize klinik bir tablodur[146]. KTEPH; ciddi bir pulmoner hipertansiyon sebebi, ayrıca önemli morbidite ve mortalite nedenidir. PE sonrası 1 yılda %3.1, iki yılda %3.8 arasında değişen KTEPH'e gidiş tanımlansa da KTEPH'li olguların yarısının öyküsünde geçirilmiş PE olmayışı gerçek insidans ve prevalansın net şekilde ortaya konulmasını güçleştirmektedir[147, 148]. Her ne kadar DVT ve PE komplikasyonu olarak bahsedilse de KTEPH'in mekanizmasında hangi patolojik durumun ne kadar yer aldığıyla alakalı elde net veriler bulunmamaktadır.

KTEPH, pulmoner arter lümeninde trombusün organize olması, ardından fibröz stenoz ve/veya pulmoner arterin total oklüzyonu ile karakterize olmasıyla birlikte, semptomların çoğunun sebebi artan pulmoner vasküler dirence bağlı pulmoner

hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliğidir[149, 150]. Tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirse de kabul edilen kesin tedavi yöntemi cerrahi 'Pulmoner Arter Endarterektomi' (PEA)'dir.

Patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup KTEPH ve tedavileri açısından prospektif geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çünkü KTEPH seyri için PAB>30 mmHg olan hastaların 3 yıllık mortalitesini %90 olarak açıklayan çalışmalarla birlikte PAB'ı 48 mmHg olan hastaların sağ kalımının ortalama 6.8 yıl olduğunu gösteren çelişkili çalışmalar mevcut olup bu çelişkinin geniş ölçekli çalışmalarla giderilmesi gerekmekte ancak bu hastalığın progresif bir hastalık olduğunun ve yeterli tedavi verilmeyen hastalarda ciddi sağ kalp yetmezliği gelişebileceği de unutulmamalıdır[151].

2.2.7.6. Phlegmasia Cerulea Dolens (PCD)

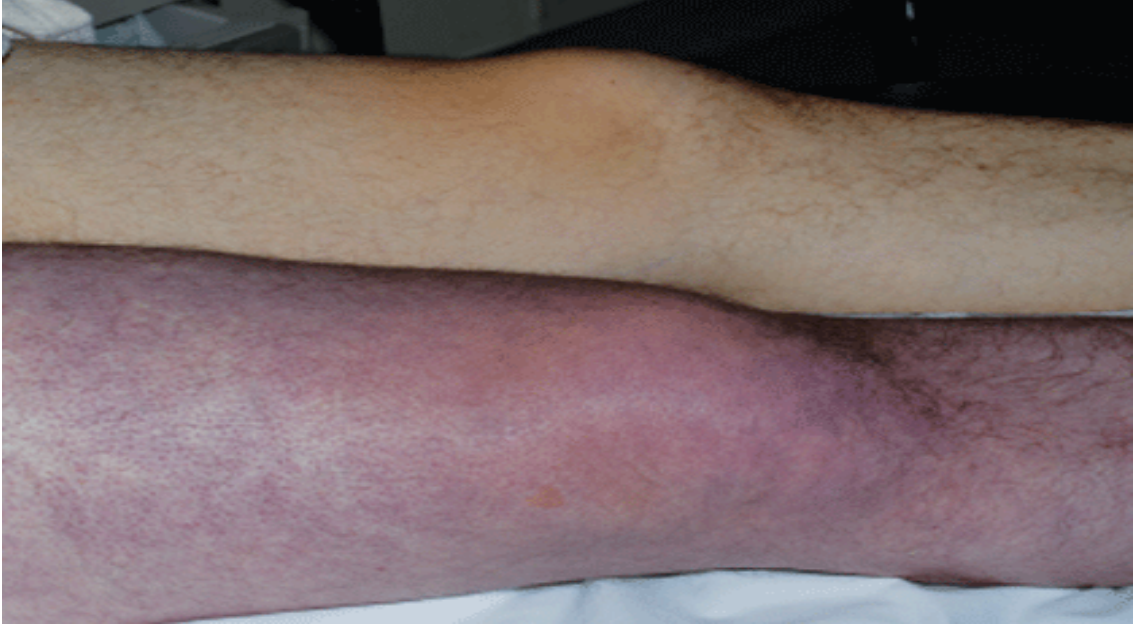
Phlegmasia cerulea dolens (PCD); DVT'nin en ciddi komplikasyonları arasında yer alan tedavi edilmediği takdirde amputasyon, şok, venöz kangren ve hatta ölümlerle sonuçlanabilen, DVT oluşan ekstremitede ani şişlik, şiddetli ağrı, mor renkte ekimotik renk değişiklikleri ve akut arteriyel iskemi ile karakterize DVT'nin fulminan bir komplikasyonudur[152, 153]. Mortalite oranı %25'lerde olup bu ölümlerin çoğu PE kaynaklıdır.[154]. Şekil 2.4'te PCD gelişen ekstremitenin fotoğrafı gösterilmektedir[155]. Risk faktörleri femoral venöz kataterizasyon, malignite, heparin ilişkili trombositopeni (HIT), gebelik ve majör cerrahi olup, PCD tanısı şu 4 adet bulgu ile konmaktadır; etkilenen ekstremitede çap artışı ve ödem, mor renkte ekimotik renk değişikliği, ağrı ve şiddetli venöz drenaj oklüzyonu[156]. Çalışmalar antikoagülyasyona iyi yanıt verdiğini göstermekle birlikte antikoagülan tedavi, trombolitikler veya acil venöz trombektomi tedavi seçenekleri arasındadır[152].

2.2.7.7. Phlegmasia Alba Dolens (PAD)

PCD; ekstremitenin mavi-mor olması nedeniyle 'Cerulea' ismini almıştır. Phlegmasia Alba Dolens'te (PAD) ise ekstremitede beyaz renkte olması nedeniyle Latince beyaz anlamına gelen 'Alba' ismi verilmiştir. DVT'nin ciddi komplikasyonlarından. Etkilenen ekstremitede ortaya çıkar ve daha bening seyrlidir. PCD gibi derin ve yüzeysel

sistemin masif trombozu mevcut olmasına rağmen, venöz kollateraller PCD'nin aksine açıktır, bu yüzden PAD; nadiren ekstremitte kaybı veya ölümlle sonuçlanan bir tablodur[154]

Şekil 2.4: DVT Sonrası PCD Gelişen Bir Ekstremitte (BAKER ve ark.; Risking Life and Limb: Management of Phlegmasia Alba and Cerulea Dolens)



2.2.8 DVT TEDAVİSİ

DVT tedavisinin temel amacı oluşan trombüsün hızlı ve etkin bir şekilde yok edilmesidir. Bu tedavi trombüsün o bölgeden mekanik olarak çıkarılması (cerrahi trombektomi) olabileceği gibi eritilmesi (trombolitik tedavi) veya parçalanıp eritilmesi (farmakomekanik trombektomi) olabilir. Bunlardan hangisi seçilirse seçilsin, sonrasında bir antikoagülan tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da DVT tedavisinin ana komponentinin antikoagülan ilaçlar olduğunu bize göstermektedir. Ayrıca DVT tedavisi kişiselleştirilmeli, trombüsün lokalizasyonu, oluşum hızı, risk faktörlerinin ortadan kalkıp kalkmadığı ve genetik etyolojiye de dikkat edilerek düzenlenmelidir. Tedavi genellikle ayaktan tedavi şeklinde olup[131], aşağıdaki bazı durumlarda ayaktan değil hastaneye yatırılarak tedavi önerilmektedir[157];

- Son 7 gün içerisinde cerrahi öyküsü
- Kardiopulmoner instabilite
- Semptomatik şiddetli venöz oklüzyon bulguları
- Şiddetli PE
- Trombositopeni (Plt<50.000/µL)
- Diğer hospitalizasyon nedenleri (ileri yaş vs)
- Hasta-ilaç uyumsuzluğu
- Sağlık sunucusuna ulaşımında zorluk
- Karaciğer disfonksiyonu
- Böbrek yetmezliğine gidişin görülmesi (kreatinin değerinin yükseliş eğilimi)
- Ev ortamının sağlık açısından optimal olmayışı

Bu gibi durumlarda hospitalizasyon önerilmektedir. DVT için diğer tedavi seçeneklerinin hepsi hastanede yatırılarak tedavi edilmeli, tüm hastalar için Elastik Kompresyon Çorapları (ECS) adı verilen varis çoraplarının kullanımı sağlanmalıdır[3]. Önemli tedavi stratejileri ve ilaçlar alt başlıklar halinde aşağıda incelenmiştir.

2.2.8.1. Antikoagülan İlaçlar

DVT tedavisi için yaklaşık yarım asırdır ‘Standart Heparin’ (unfraksiyone-fraksiyone olmayan) ve ‘Vitamin K Antagonisti’ (VKA) olan ‘Warfarin’ uygun tedavi olarak benimsenmiş, trombozun kısa sürede rezolüsyonu ve tekrarlamasının önüne geçilmesi, ayrıca PE, PTS gibi DVT komplikasyonlarından korunmayı önemli ölçüde sağlamıştır[158]. Mevcut DVT tedavi kılavuzları sistemik antikoagülasyon tedavilerini kanıt düzeyi 1A olarak önermekte, azalan tekrarlayan trombozlar, azalan kanama komplikasyonları ve özellikle kanser hastalarında azalan mortalite nedeniyle ilk başlangıç tedavisinde ‘Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler’ (DMAH), Standart Heparinlerin yerini almıştır[159]. Warfarin’in yerine de ‘Direk Oral Antikoagülan İlaçlar’ (DOAK) kanıt

düzeyi 1A olarak önerilerek kılavuzlara girmiştir[131]. Alt başlıklar halinde antikoagülan tedaviler incelenecektir.

2.2.8.1.1. Heparin

Heparin; dünya üzerinde en yaygın kullanılan tromboz tedavisindeki en temel antikoagülan ilaçtır. 1916 yılında keşfedilmesi sırasında, karaciğer dokusundan izole edilmesi nedeniyle ismi Latince karaciğer anlamına gelen ‘Hepar’ kelimesinden türemiştir. Heparin; genellikle memeli hayvanların bağırsaklarında, karaciğerlerinde, akciğer ve derilerinde bulunan mast hücreleri ve içerisindeki golgi organellerinden sentezlenmektedir[160].

Fraksiyone olmayan heparin (UF-standart heparin), Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve 2000’li yıllarda onay alan Ultra düşük ağırlıklı heparin (ULMWH) şeklinde 3 formu olmakla birlikte Fraksiyone olmayan çeşidi (standart heparin) yıllardır en yaygın kullanılan formudur[161]. Farksiyone edilmemiş yani parçalanmamış heparinin yaygın kullanılan isimleri; ‘Standart Heparin’ (SH) ve ‘Unfraksiyone Heparin’ gibi isimler verilmekte, tüm isimler aynı anlama gelmektedir. İntravenöz uygulama gerekliliğinin yanında çeşitli kanama ve komplikasyonları olan bu ilaç yaygın kullanılsa da yeni arayışlar heparinden daha düşük ağırlıklı ve kullanımı kolay ve komplikasyonu daha az olan DMAH’ların ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Heparin antikoagülasyon basamağında bazı faktörleri inhibe ederek etkisini gösterir. Bu etkiyi gösterebilmesi için ‘Antitrombin’ (AT) molekülüne bağlanmak zorundadır. Ortamda AT yokluğu yetersiz heparin aktivitesi ile ilişkilidir. Heparinin AT kompleksi ile birlikte inhibe ettiği faktörler; Faktör II, Faktör Xa ve Faktör IXa’dur. Heparin çeşitlerinin faktörleri inhibe etme potansiyelleri farklıdır, örneğin DMAH grubu Faktör Xa’yı standart heparinlere göre daha fazla inhibe etmektedir. Heparinin küçük de olsa antiinflamatuvar etkisi mevcuttur ve bazı çalışmalarda astım tedavisi için kullanılmıştır.

Heparin; inhibisyonda intrinsik ve ortak yolu kullanması nedeniyle laboratuvar takibi aPTT testi üzerinden yapılmaktadır. Kalp cerrahisi gibi ameliyatlarda yüksek dozda heparin gerektiğinde ‘Etkinleştirilmiş Pıhtılaşma Zamanı’ (ACT), ‘Heparin-Protamin sülfat titrasyon testi’ veya ‘anti-Faktör Xa’ ölçümü ile yapılabilmekte, tedavide ilk 24 saat içerisinde bazal aPTT değerinin 1.5 katına ulaşılması hedeflenmektedir[162]. Gebelerde plasentayı geçememesi nedeniyle DMAH’larla birlikte güvenle kullanılabilir.

Heparin etkisinin geri dönüşümünü sağlayan antidotu ise Protamin-Sülfat olup hipotansiyon, bradikardi ve anafilaksi riski olması nedeniyle yavaş uygulanmalıdır[163]. Heparinin en bilinen yan etkisi kanamaya neden olmasıdır. Heparin ilişkili Trombositopeni (HIT), osteoporoz, deri reaksiyonları ve anafilaksi ise diğer yan etkileridir.

2.2.8.1.2. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH)

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH); unfraksiyone heparinin kimyasal ve enzimatik depolimerizasyonu ile elde edilen daha küçük boyutlardaki heparinler olup, üretim sürecindeki depolimerizasyon süreci DMAH'ların çeşidini belirlemektedir[164]. Bu yöntem farklılığı nedeniyle birçok DMAH tanımlanmış olsa da klinik kullanımda olan DMAH sayısı sınırlıdır ve hepsi birbirinden farklı derecede aktivite göstermektedir. Heparin için bahsedildiği gibi Faktör Xa inhibisyonuna afinitesi SH'lerden çok daha fazladır ve SH'lere nazaran daha uzun plazma yarı ömrüne sahiptir ve biyoyararlanımı çok daha iyidir.

DMAH'ların SH'lerden önemli bir farkı etkilerini dozdan bağımsız olarak göstererek ayaktan tedavi imkanı vermeleridir. Kanama ve pıhtılaşma testlerinde anormallik göstermedikleri için kiloya uygun dozlarda herhangi bir monitörizasyona gerek duyulmadan kullanılabilirler. Uygulamaları subkutan dokuya enjekte edilerek yapılmakta, yapıldıktan 3-6 saat arasında eliminasyon yarı ömürlerine ulaşmaktadır.

Renal yollarla elimine edildiği için renal yetmezlikte dozun yarı yarıya azaltılması gerekmektedir. Gebelerde oral antikoagülan tedaviler kontraendike olmasından dolayı gebelikte oluşan trombozlarda plasentayı geçemeyen DMAH ve SH'ler güvenle kullanılabilir. Malignitesi bulunan hastalar için kılavuzlarda DOAK'lar için fikir birliği sağlanamamış olup halen Avrupa Damar Cerrahisi Derneği (ESVS) kılavuzunda DVT tedavisinde DMAH'ların ilk sırada tercih edilmesi önerilmektedir[131].

DMAH'ların plazma proteinleri, makrofajlar, osteoblastlar ve trombositlere bağlanmaları daha nonspesifiktir. Bu sayede heparinin yan etkilerinde sayılan osteoporoz, HIT ve kanama gibi istenmeyen etkilerin daha az görülmesine neden olur. SH nötralize edici ajanı olan Protamin-Sülfat; DMAH'lar için tam bir antidot değildir ve bu ilaçlardaki kanama problemlerine çok etkileri olmamaktadır.

Ülkemizde en yaygın kullanılan DMAH molekülleri; Bemiparin, Dalteparin, Enoksaparin, Nadroparin ve Tinzaparin'dir. Tedavi dozları için Enoksaparin ve Nadroparin günde iki kez, diğerleri günde tek doz olarak kullanılmaktadır.

DVT sonrası ilk 5 ya da 10 gün oral antikoagülan bir ajanla DMAH uygulanması, sonrasında DMAH kesilip yalnızca oral antikoagülan ajanla devam edilmesi, vasküler cerrahi ve vasküler hastalıklarla ilgili tüm kılavuzlarda ve ülkemizde önerilen tedavi yaklaşımıdır[131].

Ayrıca DMAH'lerin ardından daha düşük molekül ağırlıklı 'Ultra Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin' (ULMWH)'ler sentetik olarak üretilmiş, bunlar çok daha düşük molekül ağırlığı olmasından dolayı biyoyararlanımları oldukça iyidir. SH ve DMAH'lar için bahsedilen yan etki potansiyelleri daha azdır ve plazma yarı ömürleri daha uzundur. SH'lerde fazla olan, DMAH'ların az da olsa inhibe ettiği Faktör IIa'ya yani Trombini hiç etkilememekte, yalnızca Faktör Xa inhibitörü olarak görev yapmaktadır[164]. Ülkemizde 'Fondaparinux' ismiyle kullanım lisansı olan ULMWH'ler için güvenli olduğu kadar daha yüksek üretim maliyeti olması da dezavantajlarından.

2.2.8.1.3. Vitamin K Antagonisti (VKA)-Warfarin

DVT tedavisinde uzun yıllar kullanılmış klasik tedavi yaklaşımı şöyledir; en az 5 gün DMAH ve ardından 'vitamin K antagonisti' (VKA) yani 'Warfarin' başlanması, ilaç monitörizasyonu için 'Uluslararası Normalleştirilmiş Oran' (INR) değerinin 24 saat süre ile efektif doz aralığında yani 2 ve 3 arasında olduğunun görülmesi ile DMAH tedavisinin kesilerek yalnızca Warfarin tedavisi ile trombozun tedavi edilmesi yaklaşımı kullanılmıştır. Son yıllarda geliştirilen DOAK'larla bu yaklaşım değişse de halen en sık kullanılan oral antikoagülanların başında VKA yani Warfarin gelmektedir.

Kumarin grubundan olan Warfarin 'Vitamin K' bağımlı bazı koagülasyon faktörlerini inhibe ederek gösterir. Bu faktörler Faktör II, Faktör VII, Faktör IX ve Faktör X olup, bunların karaciğerde sentezlenmesi esnasında gerekli enzimlerin kofaktörü K vitamini olduğu için bu 4 faktöre vitamin K bağımlı faktör, Warfarine de vitamin K antagonisti ismi verilmiştir. Tedaviye başlanılan ilk birkaç gün boyunca vitamin K bağımlı bu faktörler halen tükenmediği için SH ya da DMAH tedavisi terapotik INR değerleri

sağlanmadan kesilmesi halinde kişinin tromboz olaylarına karşı korunması yetersiz kalabilmektedir hatta Warfarin kullanıldığı halde tromboz oranları artmaktadır. Bu yüzden efektif INR değeri 2-3 arasında olduğunun görülmesi, 24 saat sonra tekrarlanan INR ölçümünde de efektif sınırlarda olması sonrası tedavinin yalnızca Warfarin ile devam edebileceği belirtilmektedir.

Protein C ve Protein S; trombin oluşumunu azaltarak koagülasyonu önleyen proteazlar olup bunların karaciğerde sentezlenmesi de vitamin K sayesinde olmaktadır. Warfarin tedavisi başlandığında vitamin K inhibe olacağı için doğal antikoagülan olan Protein C ve Protein S sentezi azalacak ve pıhtılaşmaya meyil artacaktır. Yani warfarin tedavinin ilk günlerinde Protein C ve Protein S eksikliği yüzünden tromboz olasılığı artabilmektedir.

Warfarin kullanımında zorlukların başında INR değerinin terapötik aralıktaki süresinin (TTR- Time in Therapeutic Range) sağlanamaması gelmektedir[131]. Esas olarak CYP2C9 aracılığıyla metabolize olan Warfarinin bu yüzden birçok besin ve ilaç etkileşimi göstermekte, bu yüzden terapötik INR ve TTR değerlerinin istenilen düzeylere ulaşamamasına yol açmaktadır.

. Yan etkileri olarak kanama en başta gelmek üzere cilt reaksiyonları ve nekrozları, alopesi, karaciğer fonksiyon bozuklukları yapabilmektedir. Özellikle Protein C eksikliği olan bireylerde yüksek dozlarda cilt nekrozuna neden olabilmektedir[164]. Antifosfolipid Sendromunda ise mutlak antikoagülan tedavi warfarindir. Warfarin plasentayı rahat aştığı için teratojeniktir ve özellikle ilk trimesterde olmak üzere gebelikte mutlak kontraendikasyon oluşturmaktadır. Diğer antikoagülan ilaçlara göre daha çeşitli antidotları vardır ve antidotların elde edilmesi daha kolaydır. Warfarine bağlı kanamalarda Vitamin K analogu, Taze Donmuş Plazmalar (TDP) veya protrombin kompleksleri antidot olarak verilebilir[165].

2.2.8.1.4. Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK)

Warfarin tedavisinin izleminde sık yapılan INR ölçümleri, ilacın fazlaca gıda ve ilaç etkileşiminde bulunması, ciddi kanama komplikasyonları, DMAH tedavisinin uygulama zorluğu gibi nedenlerden ötürü daha az yan etkili ve daha fazla etkili ilaçların

geliştirilmesine neden olmuştur[131]. Etki gösterme süresi kısa, uygulaması ve izlemi kolay, uzun süre tedaviye izin veren, besin ilaç etkileşimi ve kanama kompliasyonları az olma gibi ideal antikoagülan olma özelliğini yerine getirmeyen Warfarin yerine geliştirilen bu ilaçlara ‘Direkt Oral Antikoagülan’ (DOAK) ismi verilmiştir. Literatürde ‘Yeni Nesil Oral Antikoagülan’ (YOAK) veya ‘Novel Oral Antikoagülan’ (NOAC) şeklinde de isimlendirilmektedir. Bu ilaçlar genelde iki grupta toplanabilmekte; Trombin inhibitörü olarak görev alan ‘Direkt Trombin İnhibitörü’ (Dabigatran) ve ‘Faktör Xa İnhibitörleri’ (Rivaroksaban, Edoksaban, Apiksaban) ülkemizde DVT tedavisinde kullanım lisansı alan ve uygulamaya giren DOAK’lardır. Non-valvüler Atrial Fibrilasyon (NVAf)’de ve Akut Koroner Sendromlarda da (AKS) kullanım endikasyonları bulunmaktadır.

Faktör Xa inhibitörleri, ortak yoldaki ilk adım olan Faktör Xa’nın direkt olarak aktif bölgesine bağlanarak dolaşımdaki serbest Faktör Xa’ları ve trombus ile ilişkili olanları doza bağımlı bir şekilde inhibe ederler[166]. Ayrıca ‘Protrombinaz’ aktivitesi de bu ilaçlar tarafından inhibe edilir. Bu ilaçların izleminde ve monitörizasyonunda spesifik laboratuvar parametreleri bulunmamakta, aPTT ve PT’de doza bağımlı olarak uzama yapsalar da terapötik seviyelerde bu parametrelerde anlamlı bir değişim olmamaktadır[167]

Direkt Trombin inhibitörleri (DTİ), trombin heparinden farklı şekilde faktör gereksinimi olmadan doğrudan inhibe ederek etkilerini göstermektedirler[168]. Bu grubun içerisinde Dabigatran, Bivalirudin ve Argatroban gibi ajanlar bulunmakla birlikte oral olarak kullanılabilen ve ülkemizde DVT tedavisinde lisansı olan yalnızca ‘Dabigatran’ bulunmaktadır.

Genel olarak ciddi renal ve hepatik yetmezlikte DOAK tedavileri kullanılmamakta olup, Dabigatran büyük oranda renal yolla, Rivaroksaban ise büyük oranda karaciğer üzerinden elimine olmaktadır[131]. Faktör Xa inhibitörlerinin mekanizması bilinmeyen bir şekilde trombositopeni yaptığı bildirilmiştir[169]. Tüm DOAK grubunda genel yan etki ise kanamadır. Kanama minör olduğunda ilaçla ilgili nötralizasyon gerekmemekle birlikte, hemodinamik olarak bozulmaya, hemoglobin değerini 2 birim düşürmeye ve kritik organlarda kanama gibi majör kanama olarak isimlendirilen durumlarda nötralizasyon gerekebilmektedir. Taze donmuş plazma (TDP), Traneksamik Asit, Protrombin Kompleks Konsantresi (PCC) gibi etkinlikleri DOAK kanamalarında kanıtlanmamış ancak kanamayı azaltmaya yardımcı olduğu düşünülen materyaller kullanılabilir. ‘İdarucizumab’;

Dabigatranın, ‘Andeksanet Alfa’ ise Rivaroksaban, Edoksaban ve Apiksabanın antidotu olarak lisans almış moleküllerdir ve bunlara bağlı majör kanamalarda kullanılabilir[131].

Kılavuzlarda bu 4 ilacın birbirine üstünlüğü belirtilmemekte, hem ulusal hem uluslararası kılavuzlarda DOAK’larla ilgili daha fazla kontrollü randomize çalışma ihtiyacı olduğu belirtilmekte olup ilaçlar alt başlıklar halinde incelenmiştir.

2.2.8.1.4.1. Rivaroksaban

Direk Faktör Xa inhibitörü olan Rivaroksaban, tek doz kullanımı için onaylı ve öncesinde herhangi bir heparin tedavisi gerektirmemesi nedeniyle kullanımı kolay yeni nesil oral antikoagülan grubu ilaçtır[170]. İlaç alınması sonrası maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmax) ulaşması yaklaşık 4 saat sürer[171]. Ülkemizde DVT tedavisinde heparin veya DMAH tedavisi ardından 2*15 mg başlangıç dozu sonrası, 3 hafta sonra 1*20 mg tek doz tedaviye geçilmektedir.

2.2.8.1.4.2. Edoksaban

Günde tek doz avantajı olan diğer bir direkt Faktör Xa inhibitörü olan Edoksaban, ortalama etkin konsantrasyonuna hızlı ulaşmakta ve yarılanma ömrü ortalama 10 saat olan yeni nesil oral antikoagülandır[171]. Ülkemizde DVT tedavisinde öncelikle bir heparin ve DMAH tedavisi ardından oral uygulamaya geçilmektedir. Ancak ilaç başlangıcında ilk 5 ila 10 gün boyunca heparin veya DMAH ile birlikte kullanılıp sonrasında yalnızca Edoksaban tedavisine geçilmektedir. 60 mg ve 30 mg’lık doz çeşitleri bulunup kreatinin klirensi (CrCl) 15 mL/dak altında kontraendike olup 15-50 mL/dak olan hastalarda 30 mg’lık formül, >50 mL/dak olan hastalarda günde tek doz 60 mg ile idame sağlanmaktadır.

2.2.8.1.4.3. Apiksaban

Günde 2 doz ile uygulanan direkt Faktör Xa inhibitörü Apiksaban, uygulama sonrası Cmax’a yaklaşık 1-3 saat arasında ulaşır ve yalnız pıhtı ile ilişkili Faktör Xa değil serbest Faktör Xa’ları da inhibe eden yeni nesil oral antikoagülandır[172]. Tedavi başlangıcında heparin veya DMAH ihtiyacı duyulmaması avantajları arasındadır. Düşük kreatinin klirensinde (CrCl<15) kontraendike olup ilk 5-7 gün 2*10 mg sonrasında 2*5 mg dozaj ile idame tedavisi uygulanmaktadır.

2.2.8.1.4.4. Dabigatran

Doğrudan trombin inhibitörü olarak isimlendirilen Dabigatran, tedavi başlangıcında heparin veya DMAH tedavisine ihtiyaç duymakla birlikte uygulaması günde 2 doz olacak şekildedir. İlaç hali 'Dabigatran eteksilat' olup uygulanması sonrası serum esteraz tarafından aktif 'Dabigatran' molekülüne dönüşerek etki göstermektedir. Yarılanma ömrü 14-15 saat olup, 2*150 mg ile idame sağlanmaktadır. İleri yaştaki hastalar ile CrCl düşük olan hastalar için günde iki kez uygulanabilen 110 mg'lık formülleri de vardır. En yüksek oranda renal atılımı olan (yaklaşık %80) yeni nesil oral antikoagülan ilaçtır.

2.2.8.2. Diğer Tedaviler

DVT tedavisinin uygulanmasında oluşan trombüsün rezolüsyonu ve tekrarlamaması için antikoagülan ilaçlar kullanılırken, mevcut trombüs yükünün fazla olduğu, mekanik engellerin olduğu ve antikoagülan tedavilerin kontraendike olduğu durumlarda diğer tedavi seçenekleri devreye girmektedir.

Trombolitikler diğer ismiyle fibrinolitikler, plazminojeni plazmine dönüştüren ve plazmin etkisiyle trombüsün içerisindeki fibrini parçalayan serin proteazlar olup, plazmin majör fibrinolitik komponentidir[173]. Genelde endotel orjinli olan fibrinolitikler in-vitro olarak çeşitli bakteri suşlarından elde edilen çeşitleriyle günümüzde akut miyokard infarktüsü, iskemik inme, akut arteriyel oklüzyon ve DVT gibi durumların akut tedavilerinde kullanılabilir.

Endovasküler tedavilerdeki ilerleme ve girişim olanaklarının artması ile birlikte bahsedilen fibrinolitik ajanların sistemik olarak değil, trombüse yakın olarak verilmesi fikrini öne atmış, bu da DVT tedavisinde endovasküler yaklaşımı doğurmuştur. DVT'de trombüsün hızlı rezolüsyonunun kapak yapılarını koruduğu bilinmekte, trombüs yükü artmış ve proksimal bölge DVT'lerinin sonraki DVT komplikasyonlarına gidişi hızlandırdığı belirtilmiştir. Bu sebeplerle proksimal ve iliofemoral DVT'li hastaların sistemik trombolitik tedavi yerine trombüse yönelik trombolitik tedavi verilmesi amacıyla 'Farmako-Mekanik Trombektomi' (FMT) ve 'Kateter Aracılı Trombolitik Tedavi' (KATT) yöntemleri başarıyla uygulanmaktadır. Trombüs parçalanması ve trombolitik tedaviyi birleştiren bu sistemlerde hastalar için sistemik trombolitiklerden çok daha az trombolitik maruziyeti olmakta, trombüs daha hızlı uzaklaştırıldığı için DVT'nin uzun dönem komplikasyonlarından korunmada önemli bir tedavi şekli olmaktadır.

Trombolitik ve antikoagülan tedavilerin kontraendike olduğu durumlarda cerrahi trombektomiler yapılmakta, ancak nüks oranlarının yüksekliği ve endovasküler tedavi gelişmeleri nedeniyle çok fazla uygulanmamaktadır. Vena cava filtreleri; DVT için rutin olarak önerilmemektedir[131]. Bu filtreler medikal tedavilerin kontraendike olduğu ve/veya tekrarlayan DVT'si bulunan hastalarda girişimsel olarak uygulanan bir yöntemdir.

Elastik Kompresyon Çorapları (ECS), kademeli basınç uygulanması prensibine dayanır ve efektif antikoagülasyonla birlikte PTS'den korunmada kullanılabilecek tek yöntem olup venöz yetmezlikten korunmayı sağlayarak DVT gelişen ekstremitedeki ağrı, ödem ve çap artışı gibi kişiyi rahatsız edici durumları azaltan bir mekanik yöntemdir[174]. Düzenli kullanımda PTS görülme ihtimalini %50 oranında azalttığı bildirilmiştir[175]. Yararlı olduğuna dair çalışmalarla birlikte plaseboya göre anlamlı katkı vermediğini belirten çalışmalar da bulunmakta, daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir[176].

2.2.9. DVT TEDAVİ SÜRESİ

DVT tedavisinde amaç erken dönem rekanalizasyonun sağlanarak DVT komplikasyonlarına gidişi azaltmaktır. Başlangıç tedavisi minimum 3 ay olacak şekilde olmalı, hastanın kanama riski ve DVT nüks ihtimali değerlendirilmeli, kanama riski düşük, yüksek D-dimer seviyeleri bulunan aynı zamanda erkek cinsiyetlerde uzatılmış tedavi seçeneği önerilmektedir[177]. Yüksek kanama riski bulunmayan ve unprovake DVT'si bulunan hastalar için yaşam boyu antikoagülasyon tedavisi önerilmekte olup, kılavuzlarda provake DVT'lerde altta yatan riskin ortadan kalkması halinde 3-6 ay antikoagülan tedavi süresinin yeterli olduğu vurgulanmaktadır[8]. VKA ile veya DOAK ilaçları ile tedavi edilen DVT sırasında rekürren trombozun görülmesi halinde ilaç değişikliği önerilmektedir. Tekrarlayan DVT'li hastalarda yaşam boyu antikoagülasyon düşüncesi hala geçerlidir.

Yine de DVT tedavisinin birden fazla etkene bağlı olduğu unutulmamalı, kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri ile nüks DVT ve komplikasyonlarından kaçınılması amacıyla hasta grubunun belirli aralıklarla izlenmesi gereklidir. DVT tedavisinin süresinin yanında tedavi sürecindeki dinamik yaklaşımlara dair halen geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ), İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 2022/3933 (10969) nolu kararla oybirliği ile onay alarak Meram Tıp Fakültesi Hastane Başhekimliği onay ve izin yazısı ile arşiv taramaları yapılarak retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğimizde Ocak 2018- Aralık 2021 tarihleri arasında DVT nedeniyle poliklinik takipli antikoagülan ilaç olarak Warfarin, Rivaroksaban ve Edoksaban başlanan hastaların sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalardan arşiv dökümanları eksik bulunanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Yalnızca arşiv dökümanları tam hastalar çalışmaya dahil edilerek DVT öncesi tıbbi öyküleri hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Hastaların ilaç başlanmadan önceki, ilaç kullanımı sırası ve sonrasındaki verileri taranarak elektronik ortamda kayıt altına alınarak ilaç ile ilgili onamları tam olan hastaların kayıtları alınmıştır. İlaç başlanırken yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, kullandığı ilaçları, Warfarin başlanamayan hastaların başlanamama nedenleri ve kritik durumlar da kayıt altına alınarak not edildi.

Hastaların DVT'sinin saptandığı alt ekstremitte venöz RDUS görüntüleme yöntemleri kayıt altına alınarak DVT'nin akut, subakut veya kronikliğine bakıldı. Ayrıca hangi taraf ve hangi venlerde trombüs olduğu, trombüs yeri, trombüs yükü, bilateral-unilateral olup olmadığı kayıt altına alındı. Hastaların özgeçmişleri incelenerek geçirilmiş trombüs öyküsü olup olmadığı, gelişen DVT'lerin altta yatan nedenleri de epikrizlerden taranarak provake-unprovake DVT ayrımları yapıldı. Ayrıca hastaların ilaç başlangıcındaki ve takiplerindeki 1.aydaki kan tetkikleri de kayıt altına alındı. Hemogramda hemoglobin, lenfosit, platelet değerleri not alınarak, immun inflamutar belirteçlerden Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR) ve Platelet/Lenfosit Oranı (PLR) hesap edilerek not edildi. Biyokimya tetkikinde üre, kreatinin, eGFR, albumin, koagülasyon testlerinde ise D-dimer (kantitatif) değerleri kayıt edildi. Labaratuar değerleri ilaç başlangıcı yani DVT saptandığı zaman ile tedavi başladıktan sonraki 1.ayda ilaç etkinliğini araştırmak amacıyla hesaplanarak eklendi.

Tüm hastalar 1.ayda kontrole geldiklerinde yapılan kontrol RDUS raporları incelenip rekanalize akım gelişimi, trombüs yükleri kaydedildi. PTS gelişimi ve ilaç etkinliği açısından 3. ve 6.ayda kontrole gelen hastaların alınan anamnez ve yapılan

muayeneyle elde edilen muayene epikrizlerine not edilen semptom ve bulguların değerlendirilip Villalta skorlama ölçeği kullanılarak PTS risk skorlamaları kaydedildi. Subjektif puanlamadan kaçınmak için verileri uygun olmayan hastaların villalta skorları değerlendirilemeyen grubuna alındı. Skorları 10'un altında olanlar '*PTS Yok veya Hafif*', Skoru 10 ila 14 arası '*Orta*', Skoru 15 ve üzeri olanlara ise '*Şiddetli PTS*' olarak 4 gruba ayrıldı. Detaylı RDUS sonuçları kayıt altına alınarak rekanalize akımlar, venöz yetmezlik ve venöz reflüleri not edildi. Kliniğimize DVT ile başvuran tüm hastalara kontrolde kılavuzların önerdiği şekilde Elastik Kompresyon Çorapları (ECS) amacıyla varis çorapları önerilmektedir. Buna bağlı olarak çalışmamızdaki tüm hastalara kontrolde Elastik Kompresyon Çorabı (ECS) reçete edilerek yazıldığı ve raporlandığı gözlemlendi. Semptomları bulunan hastalar venoaktif ilaç kullanmaktaydı.

Rutin kontrollerini aksatan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dönemi boyunca ilaca ya da DVT'ye bağlı ölüm çalışma grubundaki hastalarda görülmemiş, araştırılan hastaların yaşam kalitesi, multipl hastane başvurusu ile sağlık maliyetlerinin artması açısından değerlendirilmesi planlandığı için yaşamına devam ettiği teyit edilen hastalar çalışma grupları içerisine alınmıştır. Rekürren trombozu saptama amacıyla tüm hastaların takip süreçleri boyunca yeni gelişen farklı trombotik süreçleri de not alındı. İlaç kullanım esnasında oluşan komplikasyonlar da not edildi. Çalışmamızın primer sonlanım noktası 6.ay takip sonuçları olup, mortalite, ciddi morbidite ve diğer hospitalizasyon nedenleri sekonder sonlanım olarak belirlenip bu hastalar çalışma dışı bırakılarak etkin ve tam bir randomizasyon oluşturulmaya çalışıldı. Tüm bu kriterler sonucu çalışmamıza uygun 320 hasta tespit edilerek dahil edilmiş olup Warfarin(n:106), Edoksaban (n:107) ve Rivaroksaban(n:107) kullanan hastalardan alt gruplar oluşturuldu.

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

- 18 yaşından büyük olan hastalar
- Yapılan Alt Ekstremitte Venöz RDUS ve klinik muayene ile DVT tespit edilenler
- Kontrollere düzenli olarak katılan, arşiv dökümanı tam, ilaç kullanım süresi boyunca ilacını önerilen şekilde kullanan hastalar
- Warfarin başlanan hastalarda INR değerlerinin klinik ve poliklinik kayıtlarında terapötik aralıkta (2-3) olduğu görülen, efektif sürelerde Time in Therapeutic Range (TTR) sağlanan hastalar

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ:

- 18 yaşından küçük olan hastalar, gebe/emziren hastalar
- Trombolitik tedavi ihtiyacı olan, ailesel kanama bozukluğu veya aktif kanaması olan hastalar, yatış ihtiyacı bulunan hastalar, ağır böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi 30 mL/d altında olan) hastalar
- Endovasküler olarak DVT tedavisi yapılan, girişimsel işlem uygulanan hastalar
- Çalışma dönemi boyunca herhangi bir nedenden dolayı hayatını kaybeden hastalar

3.2. İstatiksel Yöntemler

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 21.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada elde edilen sayısal ve kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri analiz edildi ve sayısal parametreler median (IQR) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi için Kolmogrov-Smirnov testi, histogram analizleri ve skewness/kurtosis verileri kullanıldı. Sayısal parametreler normal dağılım özelliği göstermediğinden istatistiksel metod olarak non-parametrik testler kullanıldı. İki bağımsız grup karşılaştırması için Mann-Witney U testi, bağımsız çoklu grup karşılaştırılması için Kruskal-Wallis-H testi kullanıldı. Farklı zaman dilimlerindeki parametrelerin karşılaştırmasında bağımlı Wilcoxon testi kullanıldı. Sayısal parametreler arası korelasyon ilişkisi için Spearman's korelasyon analizi testi uygulandı. Prediktif faktörlerin tespiti için Binary Logistik Regresyon analizi uygulandı. İkili veya çoklu kategorik grupların biribiri ile ilişkisinin analizi için ki-kare testi kullanıldı. Uygun parametreler ROC analizine tabi tutulmuş ve tanısal veriler ortaya konmuştur. Kategorik gruplar-sayısal parametreler arasındaki ilişkiler boxplot grafikleri ile özetlenmiştir. Çalışmanın tümünde tip-I hata oranı %5 olarak baz alınmış ve $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir

4.BULGULAR

Hastalarımızın demografik verileri incelendiğinde, 21 hastanın (%6,6) ileri yaş grubunda olduğu (>75 yaş), 299 hastanın (%93,4) ise 18-75 yaş aralığında olduğu görülmüştür. 320 hastanın 189'unun (%59,1) kadın hasta, 131' inin (%40,9) ise erkek hasta olduğu görülmüştür; Tablo:4.1 ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik parametrelerle ilgili tanımlayıcı verileri

		Frekans (N)	Yüzde (%)
Yaş Grubu	18-75 yaş	299	93,4
	>75 yaş	21	6,6
Cinsiyet	Kadın	189	59,1
	Erkek	131	40,9

Şekil 4.1. Cinsiyet dağılım özeti



Hastaların özgeçmişleri ek hastalıkları açısından incelendiğinde 265 hastanın (%82,8), herhangi bir kronik hastalığa sahip olmadığı görülmüştür. Tablo 4.2’de en sık gözlenen komorbiditeler sıralanmıştır.

Tablo 4.2. Hastaların özgeçmiş (ek hastalık) dağılımları özeti

		Frekans (N)	%
Ek Hastalık	Yok	265	82,8
	HT	23	7,2
	DM	17	5,3
	Behçet	9	2,8
	KOAH	6	1,9
Total :		320	100,0

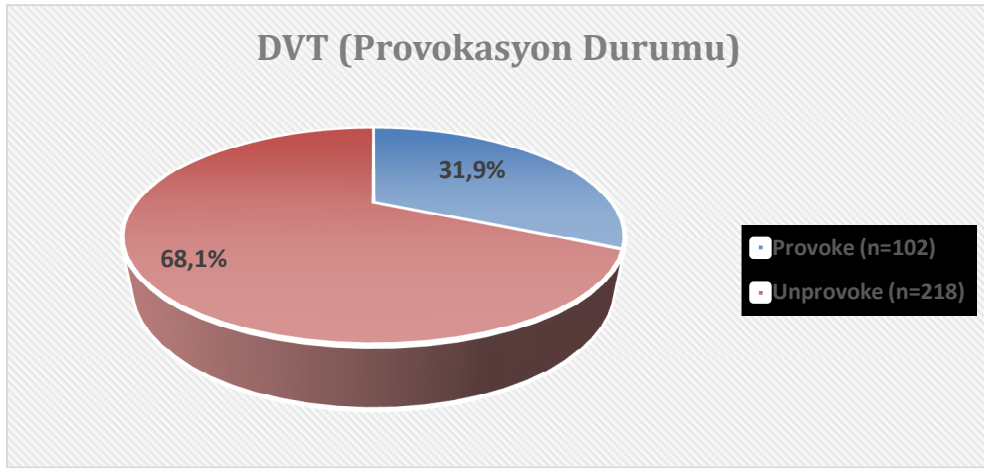
Hastaların DVT tanısı aldıkları zamanda diliminde acil serviste yapılan ileri tetkiklerde 35 hastada (%10,9) asemptomatik de olsa pulmoner embolinin bulunduğu izlendi. Hastaların 30’unda (%9,4) önceki yaşamlarında geçirilmiş tromboz öyküsü, 58 hastanın (%18,1) genetik trombofilisi mevcuttu. 197 hastamızda (%61,5) ise herhangi bir trombotik olay öyküsü veya genetik patern saptanamadı. Tablo 4.3’te oranlar verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların DVT sonrası ileri araştırmayla ortaya çıkan trombotik durumlar

		Frekans (N)	%
Trombotik Olaylar	Yok	197	61,5
	Pulmoner Emboli	35	10,9
	Tromboz Öyküsü	30	9,4
	Genetik Patoloji	58	18,1
Total :		320	100,0

Hastaların DVT'lerinin provokasyon durumu incelendiğinde 218 hastada (%68,1) herhangi bir provake edici sebep bulunamamış ve 'unprovake DVT' olarak değerlendirilmiş, 102 hastada (%31,9) ise provake edici en az bir neden bulunarak 'provake DVT' olarak değerlendirilmiştir. Provake DVT'ler içerisinde 23 hastanın (%25,8) pandemideki koagülatif patolojiler etkisinde COVID-19'a bağlı olduğu, 17 hastanın (%19,1) ise provake nedeni immobilizasyon olarak bulunmuştur. Şekil 4.2'de ve Tablo 4.4'te bu durumlar özetlenmiştir.

Şekil 4.2. DVT provokasyon durumu dağılım özeti



Tablo 4.4. Provoked DVT vakalarının altta yatan neden (provokasyon) özellikleri

		Frekans (N)	%
Provokasyon Nedenleri	COVID-19	23	25,8
	Hormon Tedavisi	11	12,5
	İmmobilizasyon	17	19,1
	İleri yaş (>80 yaş)	15	16,8
	Malignite	7	7,9
	Obezite	6	6,7
	Cerrahi	10	11,2
Total :		89	100,0

Hastaların DVT tanılarına baktığımızda 152 hastanın (%47,5) akut DVT olarak başvurduğu, 98 tanesinin (%30,6) subakut vasıfta, 70 tanesinin ise (%21,9) kronik DVT ile başvurduğu görülmüştür. Tüm DVT'li hastaların 293'ü (%91,6) unilateral yani tek taraflı DVT'ye sahipti. DVT lokalizasyonuna bakıldığında ise genel olarak dengeli bir dağılımda olduğu görüldü. 152 hastanın (%47,5) 'proksimal DVT'sinin bulunduğu, 168 tanesinde (%52,5) ise distal DVT lokalizasyonunda olduğu görülmüştür. En sık görülen DVT lokalizasyonu 91 hasta (%28,4) ile 'popliteal' bölge DVT'leri olarak izlenmiştir. Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da grup dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 4.5. DVT özelliklerinin dağılım verileri

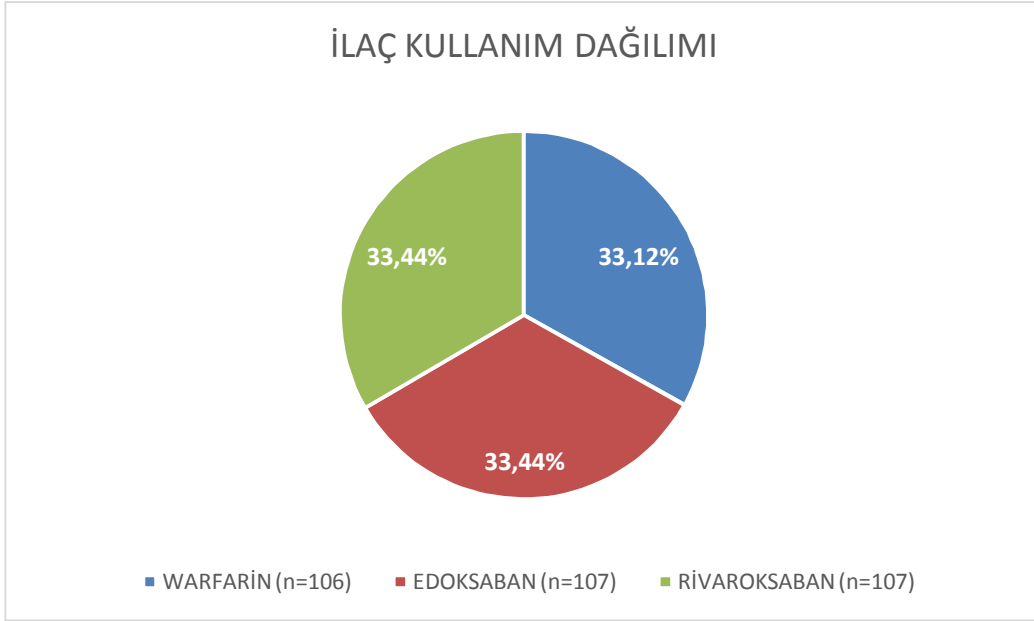
	Durum	Frekans	%
VASIF	Akut	152	47,5
	Subakut	98	30,6
	Kronik	70	21,9
Total:		320	100,0
TARAF	Unilateral	293	91,6
	Bilateral	27	8,4
Total:		320	100,0

Tablo 4.6. DVT seviyesi ve lokalizasyon dağılım özeti

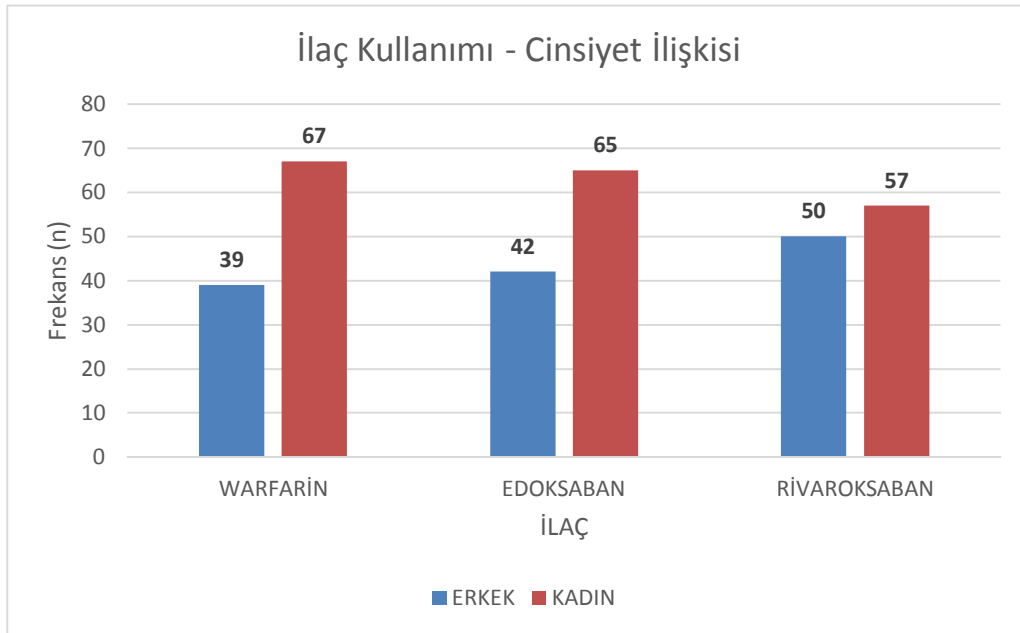
Seviye	Lokalizasyon	Frekans	%
PROKSİMAL (n=152, %47,5)	İLİAK	66	20,6
	FEMORAL	86	26,9
DİSTAL (n=168, %52,5)	DİZ ALTI	77	24,1
	POPLİTEAL	91	28,4
Total:		320	100

Hastalarımızın 106 tanesine (%33,2) ‘Warfarin’ tedavisi, 107 tanesine (%33,4) ‘Rivaroksaban’ ve 107 tanesine (%33,4) ‘Edoksaban’ verildiği gözlemlendi. DVT ile başvuran hastalarımıza başlanan ilaç gruplarının dağılımı, bu ilaçların yaş ve cinsiyet ile ilişkileri ve farklı ilaçların kullanıldığı yaş dağılım şemaları aşağıda Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6’da gösterilmiştir.

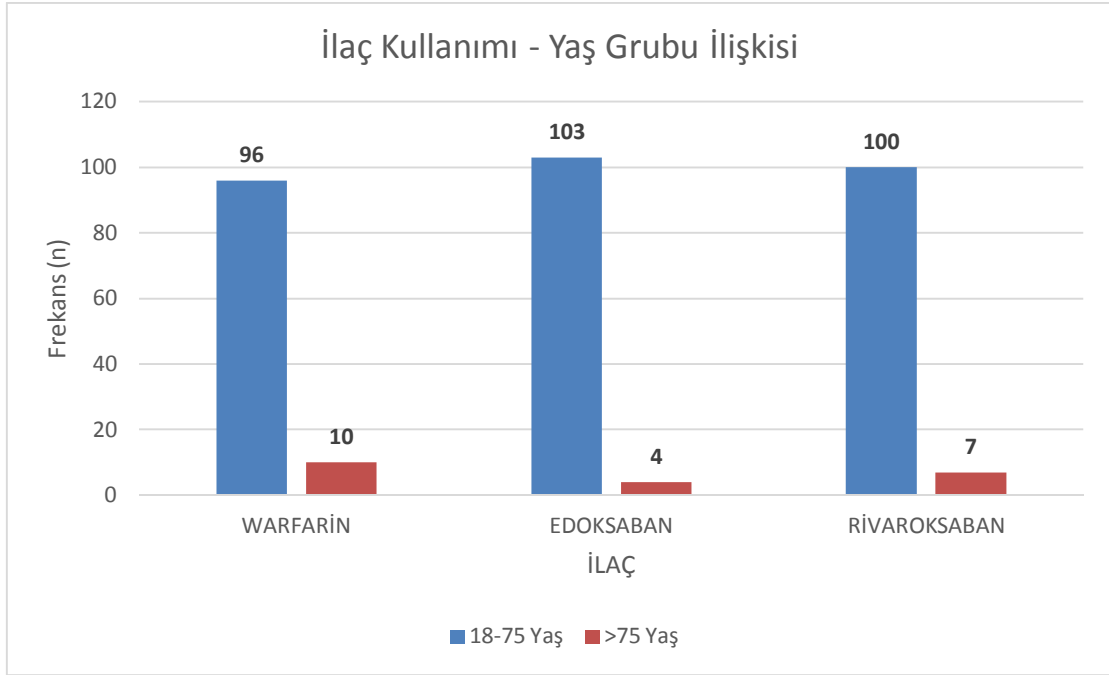
Şekil 4.3. İlaç Kullanım Dağılımı



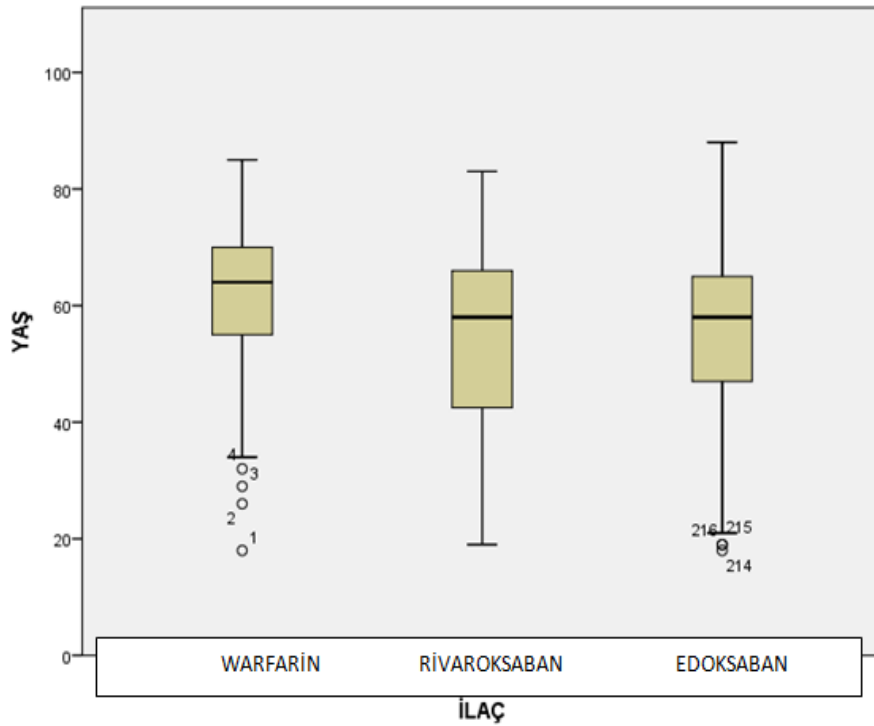
Şekil 4.4. İlaç kullanımı-cinsiyet ilişkisi grafiği



Şekil 4.5. İlaç kullanımı-yaş grubu ilişkisi grafiği



Şekil 4.6. Farklı İlaçların kullanıldığı hastaların yaş dağılım şeması



Başlanan antikoagülan ilaçları düzenli kullandığı belirtilen hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, 6 aylık tedavi sonunda 206 hastanın (%64,4) son kontrollerinde ilaca gerek kalmaması nedeniyle antikoagülan tedavisi kesilmiş, 87 hastada (%27,2) ilaç devamına karar verilmiş, 27 hastaya (%8,4) ise 6.ayın sonunda ilaç değişikliği uygulanmıştır. Tablo 4.7’de ilaç kullanım veya revizyon durumu özetlenmiştir.

Tablo 4.7. İlaç kullanım durumu ve revizyon durumu

		Frekans (N)	%
6.aydan sonra ilaç kullanımı ve/veya revizyon durumu	Kontrolde ihtiyaç olmaması nedeniyle kesilmiş	206	64,4
	İlaca devam edilmiş	87	27,2
	Değiştirilmiş	27	8,4
Total :		320	100,0

Antikoagülan ilaçlarla tedavi sırasında 241 hastada (%75,3) ilaçlara bağlı herhangi bir komplikasyon görülmedi. 62 hastada (%19,3) klinik olarak önemsiz ‘minör kanama’ (müdahale gerektirmeyen oral mukoza ve diş eti, kendiliğinden sonlanan epistaksis ve travmalar sonrası cilt kanamaları not edilmiştir) bildirilmiş olup en sık görülen komplikasyon olarak not edilmiştir. 7 hastanın (%2,2) ‘majör kanama’ nedeniyle hastane başvurusu mevcuttu. Komplikasyonların hiçbiri mortalite nedeni olmadığı, morbidite takiplerinin de DVT ile birlikte takip edildiği gözlemlendi. 6 aylık süreçte SVO geçiren toplam 10 hasta (%3,1) olup bunlardan 7 hasta (%2,2) ‘iskemik SVO’ tanısı aldığı izlendi. Farklı ilaç grupları ile komplikasyonlar arasında ilişki bakıldığında %80,3 komplikasyon görülme oranı ile ‘Rivaroksaban’ grubu en az komplikasyon görülen grup olmuştur. ‘Warfarin’ grubunun ise 33 hasta ile (%31,2) en fazla komplikasyon görülen grup olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca ‘DOAK’ grubunda (Rivaroksaban+Edoksaban), ‘Warfarin’ grubuna göre daha az komplikasyonların ortaya çıktığı görülmüştür. Majör kanamalar %1,8 ile ‘Rivaroksaban ve ‘Edoksaban’ grubunda yani DOAK’larda en az görülmüş olup minör kanamalar ise ‘Rivaroksaban’ grubunda en az olduğu gözlemlenmiştir. SVO görülme oranı en fazla ‘Warfarin’ grubunda olup, ‘Rivaroksaban’ grubunda iskemik SVO, ‘Edoksaban’

grubunda ise hemorajik SVO'ya rastlanmamıştır. Tablo 4.8'de görülen majör komplikasyonlar, Tablo 4.9'da ise ilaç dağılımlarına göre komplikasyonlar özetlenmiştir.

Tablo 4.8. 6 ay boyunca tedavi komplikasyonu özeti

		Frekans (N)	%
Komplikasyon (6 ay)	YOK	241	%75,3
	İskemik SVO	7	%2,2
	Hemorajik SVO	3	%0,9
	Minör Kanama	62	%19,3
	Majör Kanama	7	%2,2
Total :		320	100,0

Tablo 4.9. 6 ay boyunca tedavi komplikasyonlarının ilaçlara göre dağılım özeti

		WARFARİN (n:106)	RİVAROKSABAN (n:107)	EDOKSABAN (n:107)
Komplikasyon (6 ay)	YOK	73 (%68,8)	86 (%80,3)	82 (%76,6)
	İskemik SVO	4 (%3,7)	0 (%0)	3 (%2,8)
	Hemorajik SVO	2 (%1,8)	1 (%0,9)	0 (%0)
	Minör Kanama	24 (%21,6)	18 (%16,8)	20 (%18,6)
	Majör Kanama	3 (%2,8)	2 (%1,8)	2 (%1,8)
Total :		106	107	107

6 aylık antikoagülan tedavi esnasında tüm hastaların 27 tanesinde (%8,4) rekürren tromboza rastlanmış, en az rekürren tromboz görülme oranı 7 hasta (%6,5) ile ‘Edoksaban’ grubunda ortaya çıkmıştır. Tablo 4.10 ve Tablo 4.11’ de özetlenmiştir.

Tablo 4.10. 6 aylık tedavide rekürren tromboz gelişimi

		Frekans (N)	%
Rekürren Tromboz (6 ay)	VAR	27	8,4
	YOK	293	91,6
Total :		320	100,0

Tablo 4.11. 6 ay boyunca rekürren tromboz görülme oranlarının ilaçlara göre dağılım özeti

		WARFARİN (n:106)	RİVAROKSABAN (n:107)	EDOKSABAN (n:107)
Rekürren Tromboz (6 ay)	VAR	10 (%9,4)	10 (%9,3)	7 (%6,5)
	YOK	96 (%90,6)	97 (%90,7)	100 (93,5)
Total :		106	107	107

Hastaların yaş, laboratuvar ve skorlama değerlerinin genel istatistiksel dağılım özellikleri ise Tablo 4.12’de özetlenmiştir.

Tablo 4.12. Hastaların yaş, laboratuvar ve skorlama değerlerinin genel istatistiksel dağılım özellikleri

Parametreler		Birim	Minimum	Maksimum	Medyan	Ortalama±SS
BULGU	Yaş	yıl	18	88	60	56,91±14,80
	BMI	kg/m ²	15,0	39,0	26,0	25,47±4,29
	eGFR	ml/dk	3,90	225,13	8,82	83,43±30,30
	D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	18,22	376	251,68	147±65,23
	D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	ng/ml	8,0	176,0	32	36,24±30
	Fibrinojen	mg/dl	73,0	757,0	298,0	329,67±160,21
	NLR ilaç öncesi		0,012	0,060	0,024	0,025±0,007
	NLR ilaç sonrası 1. ay		0,010	0,049	0,022	0,023±0,006
	PLR ilaç öncesi		55,98	638,71	129,76	142,70±61,40
	PLR ilaç sonrası 1. ay		39,70	638,71	115,45	129,28±58,16
	Albumin	g/L	8,6	162,1	39,60	49,21±28,78
	3. ay VİLLALTA skoru	puan	1	30	8	9,92±4,89
	6. ay VİLLALTA skoru	puan	1	30	10	11,67±5,45

Hastaların DVT sonrası 1. 3. ve 6. ay takiplerine ait ortaya çıkan RDUS bulguları incelendiğinde 1.ayda 218 hastanın (%68,1) rekanalize akıma ulaştığı, bu oranın 3. ayda 279 hastaya (%87,2), 6. ayda ise 297 hastaya (%92,8) ulaştığı gözlenmiştir. 6. ayda yapılan kontrol RDUS'larda 40 hastada (%12,5) halen trombüs imajının olduğu gözlenmiştir. Venöz reflü görülme oranının da 6. ayda 70 hasta ile (%21,9) en fazla oranda görüldüğü belirlenmiştir. Tablo 4.13'de özetlenmiştir.

Tablo 4.13. Farklı kontrol dönemlerine ait hastaların Doppler USG bulguları

Kontrol	Bulgu	Durum	Frekans (N)	%
1.AY	Rekanalize akım	VAR	218	68,1
		YOK	102	31,9
	Trombüs yükü	Azalmış	220	68,8
		Azalmamış	19	5,9
		Kaybolmuş	81	25,3

3.AY	Rekanalize akım	VAR	279	87,2
		YOK	41	12,8
	Trombüs Durumu	VAR	49	15,3
		YOK	271	84,7
	Venöz Reflü	VAR	56	17,5
		YOK	264	82,5
6.AY	Rekanalize akım	VAR	297	92,8
		YOK	23	7,2
	Trombüs Durumu	VAR	40	12,5
		YOK	280	87,5
	Venöz Reflü	VAR	70	21,9
		YOK	250	78,1

Hastaların yaş, laboratuvar, skorlama ve bazı sayısal parametrelerinin cinsiyet ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede kadınların yaş (**p=0,004**) ve albumin (**p=0,002**) değerlerinin erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastaların sayısal parametre ve skor değerlerinin cinsiyet gruplarıyla ilişkisi

Bulgular	Birim	ERKEK	KADIN	p
		(n=131)	(n=189)	
		<i>Medyan (min-max)</i>		
Yaş	<i>yl</i>	57 (18-83)	61 (19-88)	0,004
BMI	<i>kg/m²</i>	26,0 (16,0-35,0)	26,0 (15,0-39,0)	0,62
eGFR	<i>ml/dk</i>	85,2 (7,0-225,1)	81,3 (3,9-163,48)	0,82
D-Dimer ilaç öncesi	<i>ng/ml</i>	151,6 (23,2-375,6)	145,6 (18,2-335,8)	0,52

D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	<i>ng/ml</i>	30,6 (12,0-176,0)	29,6 (8,0-174,0)	0,28
Fibrinojen	<i>mg/dl</i>	301,0 (73,0-757,0)	298,0 (73,0-757,0)	0,68
NLR ilaç öncesi		0,024 (0,012-0,060)	0,024 (0,012-0,049)	0,61
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,022 (0,12-0,049)	0,023 (0,010-0,049)	0,18
PLR ilaç öncesi		130,20 (63,52-418,57)	129,32 (55,98-638,71)	0,33
PLR ilaç sonrası 1. ay		118,67 (39,70-268,31)	113,54 (45,50-638,71)	0,71
Albumin	<i>g/L</i>	35,9 (12,8-133,6)	42,6 (8,6-162,1)	0,002
3. ay VİLLALTA skoru	<i>puan</i>	8 (2-29)	9 (1-30)	0,58
6. ay VİLLALTA skoru	<i>puan</i>	10 (1-30)	11 (2-30)	0,45

Hastaların laboratuvar, skorlama ve bazı sayısal parametrelerinin yaş grupları ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede >75 yaş grubunun eGFR değerlerinin nispeten daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür (**p=0,001**). Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastaların sayısal parametre ve skorlama değerlerinin yaş gruplarıyla ilişkisi

Bulgular	Birim	18-75 yaş	>75 yaş	p
		<i>(n=299)</i>	<i>(n=21)</i>	
		<i>Medyan (min-max)</i>		
BMI	<i>kg/m²</i>	26,0 (15,0-39,0)	25,0 (20,0-30,0)	0,39
eGFR	<i>ml/dk</i>	83,0 (3,9-225,1)	66,4 (7,0-101,4)	0,001
D-Dimer ilaç öncesi	<i>ng/ml</i>	148,4 (18,2-335,8)	132,6 (33,2-375,6)	0,36
D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	<i>ng/ml</i>	29,8 (8,0-176,0)	33,6 (24,4-174,0)	0,31
Fibrinojen	<i>mg/dl</i>	298,0 (73,0-757,0)	320,0 (174,0-681,0)	0,24
NLR ilaç öncesi		0,024(0,012-0,060)	0,023 (0,016-0,033)	0,50
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,022 (0,010-0,049)	0,021 (0,013-0,033)	0,33
PLR ilaç öncesi		116,4 (39,7-638,7)	104,6 (64,9-224,2)	0,17
PLR ilaç sonrası 1. ay		128,9 (55,9-638,7)	139,6 (60,1-268,3)	0,85
Albumin	<i>g/L</i>	46,1 (27,2-126,9)	39,1 (8,6-162,1)	0,30
3. ay VİLLALTA skoru	<i>puan</i>	8 (1-30)	9 (5-28)	0,15
6. ay VİLLALTA skoru	<i>puan</i>	10 (1-30)	11 (5-29)	0,37

Hastaların yaş, laboratuvar, skorlama ve bazı sayısal parametrelerinin ilaç grupları ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede yaş (**p<0,001**), ilaç öncesi NLR (**p<0,001**) ve ilaç sonrası 1. ay NLR değerleri (**p<0,001**) ve 3. ay Villalta skorlarının (**p=0,002**) Warfarin kullanan hastalarda daha yüksek olduğu, diğer taraftan BMI (**p<0,001**) değerlerinin DOAK kullanan hastalarda daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hastaların sayısal parametre ve skorlama değerlerinin kullanılan ilaç gruplarıyla ilişkisinin analizi

Parametre	Birim	İLAÇLAR		p
		WARFARİN (n=106, %33,1)	DOAK* (n=214i %66,9)	
		medyan (min-max)		
Yaş	yl	64 (18-85)	58 (18-88)	<0,001
BMI	kg/m ²	24,0 (16,0-39,0)	27,0 (15,0-37,0)	<0,001
eGFR	ml/dk	80,0 (6,2-225,1)	82,7 (3,9-183,5)	0,37
D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	144,2 (33,2-301,4)	148,8 (18,2-375,6)	0,38
D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	ng/ml	31 (23,8-176,0)	29,4 (8,0-130,0)	0,051
Fibrinojen	mg/dl	298,0 (73,0-757,0)	299,5 (73,0-757,0)	0,66
NLR ilaç öncesi		0,026 (0,012-0,060)	0,023 (0,012-0,043)	<0,001
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,025 (0,013-0,049)	0,020 (0,010-0,039)	<0,001
PLR ilaç öncesi		119,2 (55,9-344,5)	133,0 (56,7-638,7)	0,049
PLR ilaç sonrası 1. ay		114,0 (39,7-300,0)	116,4 (48,8-638,7)	0,56
Albumin	g/L	43,9 (13,5-146,6)	38,0 (8,6-162,1)	0,03
3. ay VİLLALTA skoru	puan	9 (5-30)	8 (1-22)	0,002
6. ay VİLLALTA skoru	puan	11 (2-30)	9 (1-26)	0,09

*Edoksaban ve Rivaroksaban

Hastaların yaş, laboratuvar, skorlama ve bazı sayısal parametrelerinin kullanılan ilaçlarla olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede Warfarin kullanan hastalarda yaş (**p=0,001**), ilaç öncesi NLR (**p<0,001**), ilaç sonrası 1. ay NLR (**p<0,001**), 3. ay Villalta skoru (**p=0,004**) değerlerinin daha yüksek olduğu, diğer taraftan Edoksaban kullanan

hastalarda BMİ ($p<0,001$) değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Hastaların sayısal parametre ve skorlama değerlerinin kullanılan ilaçlarla ilişkisinin analizi

Parametre	Birim	İLAÇLAR			p
		WARFARİN (n=106)	RİVOROKSABAN (n=107)	EDOKSABAN (n=107)	
		medyan (min-max)			
Yaş	yl	64 (18-85)	58 (19-83)	58 (18-88)	0,001
BMI	kg/m ²	24,0 (16,0-39,0)	25,0 (15,0-34,0)	28,0 (17,0-37,0)	<0,001
eGFR	ml/dk	80,0 (6,2-225,1)	79,6 (14,3-183,5)	85,9 (3,9-163,4)	0,43
D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	144,2 (33,2-301,4)	145 (18,2-330,6)	158,2 (28,8-375,6)	0,21
D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	ng/ml	31 (23,8-176,0)	29,2 (8,0-128,0)	29,8 (23,8-130,0)	0,11
Fibrinojen	mg/dl	298,0 (73,0-757,0)	306,0 (73,0-757,0)	298 (90,0-757,0)	0,88
NLR ilaç öncesi		0,026 (0,012-0,060)	0,023 (0,014-0,043)	0,023 (0,012-0,039)	<0,001
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,025 (0,013-0,049)	0,021 (0,012-0,039)	0,020 (0,010-0,035)	<0,001
PLR ilaç öncesi		119,2 (55,9-344,5)	131,30 (59,7-638,7)	133,5 (56,7-380,0)	0,045
PLR ilaç sonrası 1. ay		114,0 (39,7-300,0)	105,1 (48,8-291,7)	121,1 (55,9-638,7)	0,008
Albumin	g/L	43,9 (13,5-146,6)	37,9 (8,6-162,1)	38,9 (12,8-158,7)	0,11
3. ay VİLLALTA skoru	puan	9 (5-30)	8 (1-22)	8 (2-20)	0,004
6. ay VİLLALTA skoru	puan	11 (2-30)	10 (1-26)	9 (2-25)	0,23

Hastaların yaş, laboratuvar, skorlama ve bazı sayısal parametrelerinin DVT lokasyonu ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede hastaların 3. ay Villalta skoru

değerlerinin diz altı bölgede DVT olan grupta en düşük, iliak bölgede DVT olan hastalarda ise en yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Diğer taraftan 6. ay Villalta skorlarının iliak bölgede DVT olan grupta en yüksek olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir ($p<0,001$). Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Hastaların sayısal parametre ve skora değerlerinin DVT lokasyonu ile ilişkisinin analizi

Parametre	Birim	DVT LOKALİZASYONU				p
		Diz alt (n=77)	Popliteal (n=91)	Femoral (n=86)	iliak (n=66)	
		medyan (min-max)				
Yaş	yl	61 (19-79)	59 (20-88)	59,5 (18-77)	59,5 (18-83)	0,98
BMI	kg/m ²	26,0 (16,0-34,0)	25,0 (15,0-37,0)	26,0 (16,0-39,0)	26,0 (17,0-35,0)	0,53
eGFR	ml/dk	78,9 (8,9-225,1)	82,2 (7,6-183,5)	82,9 (6,21-163,48)	81,4 (3,9-193,4)	0,83
D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	145,2 (33,2-335,8)	166,0 (23,2-330,6)	147 (18,2-316,4)	141,4 (30,4-375,6)	0,47
D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	ng/ml	29,2 (8,0-176,0)	29,8 (24,0-128,0)	30,1 (10,0-176,0)	29,6 (12,0-174,0)	0,93
Fibrinojen	mg/dl	298,0 (73,0-757,0)	298,0 (73,0-757,0)	304,0 (73,0-757,0)	306,0 (90,0-708,0)	0,99
NLR ilaç öncesi		0,024 (0,012-0,060)	0,025 (0,014-0,049)	0,023 (0,012-0,055)	0,024 (0,014-0,039)	0,77
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,021 (0,013-0,039)	0,022 (0,010-0,039)	0,022 (0,010-0,049)	0,023 (0,012-0,049)	0,49
PLR ilaç öncesi		122,2 (60,1-344,5)	132,1 (63,5-418,5)	133,8 (56,7-638,7)	131,3 (55,9-318,5)	0,13
PLR ilaç sonrası 1. ay		110,3 (60,1-638,7)	115,7 (39,7-418,5)	122,5 (48,8-271,4)	118,8 (45,5-300,0)	0,71
Albumin	g/L	35,8 (14,0-146,6)	42,1 (8,6-162,1)	38,0 (12,8-158,7)	45,4 (17,5-158,7)	0,15
3. ay VİLLALTA skoru	puan	7 (5-20)	8 (1-20)	9 (2-27)	11 (5-30)	<0,001
6. ay VİLLALTA skoru	puan	9 (2-21)	9 (2-22)	12 (1-30)	14 (3-30)	<0,001

Hastaların yaş, laboratuvar, skora ve bazı sayısal parametrelerinin DVT vasfı ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede parametrelerde gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Hastaların sayısal parametre ve skora değerlerinin DVT vasıflarıyla (akut/subakut) ilişkisinin analizi

Parametre	Birim	Kronik (n=70)	Subakut (n=98)	Akut (n=152)	p
		medyan (min-max)			
Yaş	yıl	60 (19-88)	59 (18-83)	60 (19-85)	0,51
BMI	kg/m ²	26,0 (17,0-34,0)	26,0 (16,0-37,0)	26,0 (15,0-39,0)	0,93
eGFR	ml/dk	80,9 (7,6-193,4)	81,4 (7,0-145,5)	82,9 (3,9-225,1)	0,61
D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	135,2 (28,8-330,6)	152,6 (18,2-374,4)	149,6 (33,2-335,8)	0,50
D-Dimer ilaç sonrası 1. ay	ng/ml	30,4 (8,0-176,0)	30,8 (23,8-176,0)	29,6 (10,0-174,0)	0,59
Fibrinojen	mg/dl	299,5 (73,0-708,5)	289,5 (90-757)	306,0 (73,0-756,0)	0,94
NLR ilaç öncesi		0,024 (0,014-0,039)	0,023 (0,012-0,060)	0,024 (0,012-0,049)	0,99
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,023 (0,010-0,039)	0,021(0,012-0,049)	0,022 (0,010-0,049)	0,56
PLR ilaç öncesi		127,0 (55,9-418,5)	132,1 (63,1-291,1)	130,4 (56,7-638,7)	0,95
PLR ilaç sonrası 1. ay	118,9 (39,7-	116,0 (60,1-241,4)	113,5 (45,5-418,5)	0,83	118,9 (39,7-
Albumin	g/L	40,7 (21,1-126,9)	38,6 (8,6-162,1)	39,1 (12,8-138,6)	0,91
3. ay VİLLALTA skoru	puan	9 (2-20)	8 (1-30)	9 (2-29)	0,22
6. ay VİLLALTA skoru	puan	11 (1-25)	9 (2-30)	10 (2-30)	0,36

Hastaların yaş, laboratuvar, skora ve bazı sayısal parametrelerinin DVT taraflarıyla ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede parametrelerde gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Hastaların sayısal parametre ve skorumla değerlerinin DVT taraf (bilateral/unilateral) ilişkisinin analizi

Parametre	Birim	BİLATERAL (n=27)	UNİLATERAL (n=293)	p
		medyan (min-max)		
Yaş	yıl	61 (32-79)	59 (18-88)	0,47
BMI	kg/m ²	25,0 (17,0-34,0)	26,0 (15,0-39,0)	0,57
eGFR	ml/dk	78,9 (10,2-145,5)	81,8 (3,9-225,13)	0,54
D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	122,4 (40,4-282,4)	148,6 (18,2-375,6)	0,051
D-Dimer ilaç sonrası 1. ay	ng/ml	29,2 (14,0-154,0)	30,0 (8,0-176,0)	0,55
Fibrinojen	mg/dl	374,0 (108,0-681,0)	298,0 (73,0-757,0)	0,055
NLR ilaç öncesi		0,023 (0,015-0,038)	0,024 (0,012-0,060)	0,80
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,021 (0,013-0,037)	0,022 (0,010-0,049)	0,68
PLR ilaç öncesi		148,0 (63,8-418,5)	128,7 (55,9-638,7)	0,10
PLR ilaç sonrası 1. ay		108,9 (64,9-224,7)	116,4 (39,7-638,7)	0,96
Albumin	g/L	45,7 (19,7-146,6)	38,6 (8,6-162,1)	0,17
3. ay VİLLALTA skoru	puan	8 (5-20)	9 (1-30)	0,72
6. ay VİLLALTA skoru	puan	9 (5-19)	10 (1-30)	0,74

Komplikasyon durumları var/yok şeklinde ikili kategoriye indirgenmiş; hastaların yaş, laboratuvar, skorumla ve bazı sayısal parametrelerinin ilaç kullanımının 6 aylık sürecindeki komplikasyon durumu ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede parametrelerde gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.21)

Tablo 4.21. Hastaların sayısal parametre ve skorumla değerlerinin kullanılan ilaç kullanım sürecinde (6 ay) komplikasyon durumuyla ilişkisinin analizi

Parametre	Birim	ilaç kullanım sırasında 6 aylık süreçte komplikasyon durumu		p
		YOK (n=241)	VAR (n=79)	
		medyan (min-max)		
Yaş	yıl	59 (18-85)	60 (18-88)	0,50
BMI	kg/m ²	26,0 (16,0-35,0)	26,0 (15,0-39,0)	0,98
eGFR	ml/dk	81,5 (8,8-183,5)	81,8 (3,9-225,1)	0,95
D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	151,6 (28,8-335,8)	145,2 (18,2-375,6)	0,51
D-Dimer ilaç sonrası	ng/ml	30,0 (23,8-128,0)	29,8 (8,0-176,0)	0,66

Fibrinojen	<i>mg/dl</i>	301,0 (73,0-681,0)	298,0 (73,0-257,0)	0,42
NLR ilaç öncesi		0,024 (0,012-0,055)	0,024 (0,012-0,060)	0,22
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,021 (0,010-0,049)	0,023 (0,010-0,049)	0,10
PLR ilaç öncesi		132,8 (56,7-638,7)	126,0 (55,9-418,5)	0,19
PLR ilaç sonrası 1. ay		116,4 (39,7-273,7)	114,0 (45,5-638,7)	0,87
Albumin	<i>g/L</i>	38,6 (13,5-162,1)	40,3 (8,6-158,7)	0,77
3. ay VİLLALTA skoru	<i>puan</i>	8 (3-22)	8 (1-30)	0,35
6. ay VİLLALTA skoru	<i>puan</i>	12(2-26)	9 (1-30)	0,23

Hastaların yaş, laboratuvar, skrolama ve bazı sayısal parametrelerinin 6 aylık tedavideki rekürren tromboz durumu ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede parametrelerde gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Hastaların sayısal parametre ve skrolama değerlerinin 6 aylık tedavide rekürren tromboz durumuyla ilişkisinin analizi

Parametre	Birim	6 aylık tedavide rekürren tromboz durumu		p
		YOK (n=293)	VAR (n=27)	
		<i>medyan (min-max)</i>		
Yaş	<i>yıl</i>	59 (18-88)	65 (19-77)	0,33
BMI	<i>kg/m²</i>	26 (16-39)	26 (15-37)	0,55
eGFR	<i>ml/dk</i>	82,2 (3,90-225,1)	72,9 (48,2-139,5)	0,26
D-Dimer ilaç öncesi	<i>ng/ml</i>	147 (18,2-375,6)	152,6 (36,0-316,4)	0,96
D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	<i>ng/ml</i>	29,8 (8,0-176,0)	30,0 (24,0-116,0)	0,67
Fibrinojen	<i>mg/dl</i>	301,0 (73,0-757,0)	280,0 (73,0-547,0)	0,26
NLR ilaç öncesi		0,024 (0,012-0,060)	0,024 (0,012-0,043)	0,57
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,022 (0,010-0,049)	0,022 (0,013-0,034)	0,69
PLR ilaç öncesi		128,9 (55,9-638,7)	150,4 (78,3-418,5)	0,50
PLR ilaç sonrası 1. ay		115,6 (39,7-638,7)	111,2 (68,7-173,2)	0,20
Albumin	<i>g/L</i>	39,6 (8,6-162,1)	37,0 (23,8-118,8)	0,85
3. ay VİLLALTA skoru	<i>puan</i>	8 (1-30)	9 (5-22)	0,15
6. ay VİLLALTA skoru	<i>puan</i>	10 (1-30)	13 (5-26)	0,29

Hastaların yaş, laboratuvar, skollama ve bazı sayısal parametrelerinin 1. ay rekanalize akım durumu ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede 1. ayda rekanalizasyon görülmeyen grupta ilaç öncesi NLR (**p=0,006**), ilaç sonrası 1. ay NLR (**p=0,005**), 1. ay PLR (**p<0,001**), 3. ay Villalta (**p<0,001**) ve 6. ay Villalta (**p<0,001**) skoru değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık teşkil ettiği görülmüştür. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Hastaların sayısal parametre ve skollama değerlerinin 1. aydaki rekanalize akım durumuyla ilişkisi

Parametre	Birim	1. ay Rekanalize Akım Durumu		p
		YOK (n=102)	VAR (n=218)	
		medyan (min-max)		
Yaş	yıl	59,5 (18-83)	60 (18-88)	0,73
BMI	kg/m ²	25,0 (16,0-37,0)	26,0 (15,0-39,0)	0,10
eGFR	ml/dk	80,6 (7,0-145,7)	81,8 (3,9-225,1)	0,99
D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	144,0 (23,2-375,6)	151 (18,2-335,8)	0,77
D-Dimer ilaç sonrası 1. ay	ng/ml	29,8 (8,0-176,0)	30,0 (10,0-176,0)	0,81
Fibrinojen	mg/dl	301,5 (73,0-757,0)	298,0 (73,0-757,0)	0,42
NLR ilaç öncesi		0,025 (0,012-0,047)	0,023 (0,012-0,060)	0,006
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,024 (0,010-0,049)	0,021 (0,010-0,049)	0,005
PLR ilaç öncesi		120,0 (56,7-418,5)	136,1 (55,9-638,7)	<0,001
PLR ilaç sonrası 1. ay		113,0 (45,5-638,7)	116,4 (39,7-418,5)	0,24
Albumin	g/L	40,8 (12,8-158,7)	37,9 (8,6-162,1)	0,21
3. ay VİLLALTA skoru	puan	9 (3-30)	8 (1-29)	<0,001
6. ay VİLLALTA skoru	puan	14 (2-30)	9 (1-30)	<0,001

Hastaların yaş, laboratuvar, skollama ve bazı sayısal parametrelerinin 1. aydaki trombüs yükü ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede BMI değerinin 1. ayda trombüs yükü *azalmamış* olan kesimde daha yüksek ve *kaybolmuş* olan kesimde ise daha düşük olduğu görülmüştür (**p=0,02**). Yapılan incelemede 1. ayda trombüs yükü *azalmış* olan grupta, ilaç sonrası 1. ay D-dimer (**p=0,008**) ve NLR (**p=0,03**) seviyelerinin en yüksek,

1. ayda trombüs yükü *kaybolmuş* olan grupta ise en düşük değerde olduğu görülmüştür. Diğer taraftan 3. ve 6. ay Villalta skorlarının 1. ayda trombüs yükü *kaybolmuş* olan grupta en düşük değerde olduğu görülmüştür (**p<0,001**). Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Hastaların sayısal parametre ve skora değerlerinin 1. aydaki trombüs yüküyle olan ilişkisi

Parametre	Birim	1. Ay Trombüs Yükü			p
		Azalmamış (n=19)	Azalmış (n=220)	Kaybolmuş (n=81)	
		medyan (min-max)			
Yaş	yıl	60 (25-77)	60 (18-88)	59 (19-78)	0,36
BMI	kg/m ²	28,0 (23,0-32,0)	26,0 (16,0-39,0)	25,0 (15,0-37,0)	0,02
eGFR	ml/dk	86,9 (20,7-125,1)	80,2 (6,2-225,1)	85,9 (3,90-183,5)	0,16
D-dimer ilaç öncesi	ng/ml	122,6 (48,4-231,6)	146,4 (18,2-375,6)	162,2 (36,0-316,4)	0,15
D-dimer ilaç sonrası 1. ay	ng/ml	29,6 (23,8-154,0)	31 (8,0-176,0)	28,4 (10,0-116,0)	0,008
Fibrinojen	mg/dl	320,0 (101,0-708,0)	302,0 (73,0-757,0)	270,0 (73,0-757,0)	0,14
NLR ilaç öncesi		0,024 (0,014-0,039)	0,025 (0,012-0,055)	0,023 (0,012-0,060)	0,13
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,022 (0,015-0,039)	0,023 (0,010-0,049)	0,020 (0,013-0,039)	0,03
PLR ilaç öncesi		147,7 (71,4-262,4)	128,3 (55,9-418,5)	130,6 (56,7-638,7)	0,26
PLR ilaç sonrası 1. ay		128,7 (59,7-227,6)	116,4 (39,7-418,5)	111,0 (55,9-638,7)	0,69
Albumin	g/L	39,2 (8,6-162,1)	39,2 (8,6-162,1)	39,8 (13,5-146,6)	0,79
3. ay VİLLALTA skoru	puan	9 (2-29)	9 (1-30)	6 (2-18)	<0,001
6. ay VİLLALTA skoru	puan	12 (6-28)	12 (1-30)	7 (2-25)	<0,001

Hastaların yaş, laboratuvar, skorlama ve bazı sayısal parametrelerinin 3. ay rekanalize akım durumu ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede 3. ay (**p=0,01**) ve 6. ay (**p=0,03**) Villalta skorlarının 3. ayda rekanalizasyon olmayan grupta daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Hastaların sayısal parametre ve skorlama değerlerinin 3. aydaki rekanalize akım durumuyla ilişkisi

Parametre	Birim	3. Ay Rekanalize Akım Durumu		p
		YOK (n=41)	VAR (n=279)	
		medyan (min-max)		
Yaş	yıl	57 (19-78)	60 (18-88)	0,14
BMI	kg/m ²	26,0 (16,0-34,0)	26,0 (15,0-39,0)	0,57
eGFR	ml/dk	87,7 (33,8-163,4)	81,3 (3,9-225,1)	0,08
D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	165,2 (40,4-303,0)	146,2 (18,2-375,6)	0,44
D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	ng/ml	31,4 (24,0-120,0)	28,4 (10,0-176,0)	0,90
Fibrinojen	mg/dl	320,0 (90,0-708,0)	298,0 (73,0-757,0)	0,43
NLR ilaç öncesi		0,023 (0,015-0,040)	0,024 (0,012-0,060)	0,16
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,021 (0,010-0,049)	0,022 (0,010-0,049)	0,16
PLR ilaç öncesi		140,9 (63,1-262,3)	128,7 (55,9-638,7)	0,37
PLR ilaç sonrası 1. ay		116,4 (60,1-638,7)	115,2 (39,7-418,5)	0,65
Albumin	g/L	36,0 (8,6-124,7)	40,3 (13,5-162,1)	0,09
3. ay VİLLALTA skoru	puan	9 (1-30)	8 (2-29)	0,01
6. ay VİLLALTA skoru	puan	12 (6-30)	10 (1-30)	0,03

Hastaların yaş, laboratuvar, skorlama ve bazı sayısal parametrelerinin 3. ay trombüs durumu ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede 3. ay (**p<0,001**) ve 6. ay (**p<0,001**) Villalta skorlarının 3. ayda trombüs olan grupta daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Hastaların sayısal parametre ve skollama değerlerinin 3. aydaki trombüs durumuyla ilişkisi

Parametre	Birim	3. Ay Trombüs Durumu		p
		YOK (n=271)	VAR (n=49)	
		medyan (min-max)		
Yaş	yl	60 (18-85)	58 (19-88)	0,13
BMI	kg/m ²	26,0 (15,0-39,0)	28,0 (17,0-34,0)	0,02
eGFR	ml/dk	81,8 (3,9-225,1)	80,6 (7,6-16,4)	0,95
D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	150,0 (18,2-375,6)	136,2 (28,8-335,8)	0,22
D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	ng/ml	29,8 (8,0-176,0)	30,8 (12,0-116,0)	0,63
Fibrinojen	mg/dl	298 (73,0-757,0)	298,0 (90,0-757,0)	0,60
NLR ilaç öncesi		0,024 (0,012-0,060)	0,023 (0,014-0,039)	0,11
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,023 (0,012-0,049)	0,020 (0,010-0,039)	0,08
PLR ilaç öncesi		127,9 (55,9-638,7)	143,5 (63,1-380,0)	0,14
PLR ilaç sonrası 1. ay		114,8 (39,7-300,0)	119,2 (59,7-638,7)	0,09
Albumin	g/L	39,8 (8,6-162,1)	38,9 (19,7-128,6)	0,43
3. ay VİLLALTA skoru	puan	8 (1-28)	12 (7-30)	<0,001
6. ay VİLLALTA skoru	puan	9 (1-30)	14 (7-30)	<0,001

Hastaların yaş, laboratuvar, skollama ve bazı sayısal parametrelerinin 3. ay doppler USG’de reflü durumu ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede 3. ay (**p<0,001**) ve 6. ay (**p<0,001**) Villalta skorlarının 3. ayda doppler USG’de reflü saptanan grupta daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Hastaların sayısal parametre ve skorlama değerlerinin 3. aydaki Renkli Doppler USG’de reflü durumuyla olan ilişkisi

Parametre	Birim	3. Ay Doppler USG Reflü Durumu		p
		YOK (n=264)	VAR (n=56)	
		medyan (min-max)		
Yaş	yl	60 (18-88)	59 (21-83)	0,48
BMI	kg/m ²	26,0 (15,0-39,0)	26,0 (16,0-35,0)	0,91
eGFR	ml/dk	81,8 (3,9-225,1)	82,6 (10,2-193,4)	0,98
D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	149,8 (18,2-375,6)	142,6 (30,4-335,8)	0,16
D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	ng/ml	30,0 (8,0-174,0)	29,2 (24,0-176,0)	0,90
Fibrinojen	mg/dl	298,0 (73,0-757,0)	339,5 (73,0-757,0)	0,24
NLR ilaç öncesi		0,024 (0,012-0,060)	0,025 (0,012-0,049)	0,51
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,022 (0,010-0,043)	0,022 (0,010-0,049)	0,17
PLR ilaç öncesi		130,2 (56,7-638,7)	127,3 (55,9-224,7)	0,34
PLR ilaç sonrası 1. ay		118,5 (39,7-638,7)	109,8 (45,5-300,0)	0,50
Albumin	g/L	38,0 (8,6-162,1)	42,5 (19,7-136,3)	0,20
3. ay VİLLALTA skoru	puan	8 (1-21)	18 (7-30)	<0,001
6. ay VİLLALTA skoru	puan	9 (1-24)	19 (7-30)	<0,001

Hastaların yaş, laboratuvar, skorlama ve bazı sayısal parametrelerinin 6. ay rekanalize akım durumu ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede 3. ay (**p<0,001**) ve 6. ay (**p<0,001**) Villalta skorlarının 6. ayda rekanalize akım olmayan grupta daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Hastaların sayısal parametre ve skora değerlerinin 6. aydaki rekanele akım durumuyla ilişkisi

Parametre	Birim	6. Ay Rekanele Akım Durumu		p
		YOK (n=24)	VAR (n=296)	
		medyan (min-max)		
Yaş	yıl	58 (21-83)	60 (18-88)	0,23
BMI	kg/m ²	26 (16-35)	26 (15-39)	0,92
eGFR	ml/dk	87,4 (47,5-193,4)	81,5 (3,9-225,1)	0,10
D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	147 (44,4-239,2)	148,2 (18,2-375,6)	0,52
D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	ng/ml	29,4 (24,0-116,0)	29,8 (8,0-176,0)	0,99
Fibrinojen	mg/dl	323,0 (73,0-757,0)	298,0 (73,0-757,0)	0,58
NLR ilaç öncesi		0,026 (0,014-0,049)	0,024 (0,012-0,060)	0,37
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,022 (0,010-0,037)	0,022 (0,010-0,049)	0,83
PLR ilaç öncesi		131,4 (73,2-214,6)	129,7 (55,9-638,7)	0,98
PLR ilaç sonrası 1. ay		114,8 (48,8-251,3)	115,4 (39,7-638,7)	0,90
Albumin	g/L	40,8 (15,8-82,7)	38,9 (8,6-162,)	0,45
3. ay VİLLALTA skoru	puan	20 (15-30)	8 (1-21)	<0,001
6. ay VİLLALTA skoru	puan	22 (11-30)	9 (1-26)	<0,001

Hastaların yaş, laboratuvar, skora ve bazı sayısal parametrelerinin 6. ay trombüs durumu ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede 3. ay (**p<0,001**) ve 6. ay (**p<0,001**) Villalta skorlarının 6. ayda trombüs olan grupta daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Hastaların sayısal parametre ve skora değerlerinin 6. aydaki trombüs durumuyla ilişkisi

Parametre	Birim	6. Ay Trombüs Durumu		p
		YOK (n=280)	VAR (n=40)	
		medyan (min-max)		
Yaş	yıl	60 (18-88)	63,5 (19-77)	0,82
BMI	kg/m ²	26,0 (16,0-39,0)	26,0 (15,0-37,0)	0,72
eGFR	ml/dk	81,8 (3,9-225,1)	79,3 (23,6-139,5)	0,68

D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	148,4 (18,2-375,6)	144,4 (36,0-316,4)	0,84
D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	ng/ml	30 (8,0-176,0)	29,2 (24,0-116,0)	0,40
Fibrinojen	mg/dl	301,0 (73,0-757,0)	284,5 (73,0-757,0)	0,53
NLR ilaç öncesi		0,024 (0,012-0,060)	0,025 (0,012-0,043)	0,46
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,022 (0,01-0,049)	0,024 (0,010-0,032)	0,42
PLR ilaç öncesi		128,7 (55,9-638,7)	148,2 (70,0-418,5)	0,38
PLR ilaç sonrası 1. ay		115,7 (39,7-638,7)	106,7 (48,8-189,9)	0,056
Albumin	g/L	38,6 (8,6-162,1)	42,9 (15,8-158,7)	0,28
3. ay VİLLALTA skoru	puan	8 (1-29)	13,5 (5-30)	<0,001
6. ay VİLLALTA skoru	puan	9 (1-30)	16 (5-30)	<0,001

Hastaların yaş, laboratuvar, skora ve bazı sayısal parametrelerinin 6. ay doppler USG’de reflü durumu ile olan ilişkisi araştırılmıştır. Yapılan incelemede 3. ay ($p<0,001$) ve 6. ay ($p<0,001$) Villalta skorlarının 6. ayda USG’de reflü görülen grupta daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Hastaların sayısal parametre ve skora değerlerinin 6. aydaki Renkli Doppler USG’de reflü durumuyla olan ilişkisi

Parametre	Birim	6. Ay Doppler USG Reflü Durumu		p
		YOK (n=250)	VAR (n=70)	
		medyan (min-max)		
Yaş	yaş	60 (18-88)	59 (21-79)	0,58
BMI	kg/m ²	26 (15-39)	26 (17-34)	0,65
eGFR	ml/dk	81,8 (3,9-225,1)	85,6 (8,9-193,4)	0,55
D-Dimer ilaç öncesi	ng/ml	146,8 (18,2-375,6)	148,8 (30,4-335,8)	0,99
D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	ng/ml	29,98 (8,0-176,0)	29,9 (12,0-176,0)	0,98
Fibrinojen	mg/dl	298,0 (73,0-757,0)	323,0 (73,0-757,0)	0,68
NLR ilaç öncesi		0,024 (0,012-0,060)	0,025 (0,012-0,039)	0,84
NLR ilaç sonrası 1. ay		0,022 (0,010-0,049)	0,022 (0,010-0,049)	0,16
PLR ilaç öncesi		130,6 (56,7-638,7)	123,2 (55,9-268,3)	0,25
PLR ilaç sonrası 1. ay		118,6 (39,7-638,7)	107,9 (45,5-300,0)	0,13
Albumin	g/L	38,6 (8,6-162,1)	40,4 (15,8-158,7)	0,72
3. ay VİLLALTA skoru	puan	8 (1-28)	17 (5-30)	<0,001
6. ay VİLLALTA skoru	puan	9 (1-29)	19 (5-30)	<0,001

D-dimer, NLR, PLR ve Villalta skorlarının farklı zaman dilimdeki değerleri incelenmiş ve istatistiksel bir farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir. Yapılan incelemede D-dimer ve NLR ve PLR parametrelerinin ilaç öncesi değerlerinin ilaç sonrası 1. ay değerlerine kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Diğer taraftan 6. ay Villalta skorlarının 3. ay Villalta skorlarına kıyasla daha yüksek olduğu ($p<0,001$) ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Laboratuvar ve skor parametrelerinin farklı zaman dilimlerdeki değerlerinin birbiriyle karşılaştırılması

Farklı Zaman Dilimlerdeki Laboratuvar ve Skor Parametreleri			
Parametre	Dönem	medyan (min-max)	p
D-DİMER (ng/ml)	İlaç Öncesi	147,4 (18,2-375,6)	<0,001
	İlaç sonrası 1. ay	29,8 (8,0-176,0)	
NLR	İlaç Öncesi	0,024 (0,012-0,060)	<0,001
	İlaç sonrası 1. ay	0,022 (0,010-0,049)	
PLR	İlaç Öncesi	129,7 (55,9-638,7)	<0,001
	İlaç sonrası 1. ay	115,4 (39,7-638,7)	
Villalta Skoru	3. ay	8 (1-30)	<0,001
	6. ay	10 (1-30)	

D-dimer, NLR, PLR ve Villalta skorlarının farklı zaman dilimdeki değerleri, kullanılan ilaçlara göre ayrı ayrı incelenmiş ve istatistiksel bir farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir. Yapılan incelemede ilaç öncesi D-dimer seviyeleri, tüm ilaçlarda ilaç sonrası 1. ay D-dimer değerlerine kıyasla en yüksek değer olarak kaydedilmiş ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir ($p<0,001$). Rivaroksaban kullanılan hastalarda İlaç öncesi NLR değerlerinin ilaç sonrası 1. ay NLR değerlerine kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Edoksaban ve Rivaroksaban kullanılan hastalarda ilaç

sonrası 1. ay PLR değerlerinin ilaç öncesi PLR değerlerine kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Diğer taraftan tüm ilaç gruplarında 6. ay Villalta skor değerlerinin 3. ay skorlarına kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. Laboratuvar ve skor parametrelerinin farklı zaman dilimlerindeki değerlerinin ilaç gruplarına göre birbiriyle ilişkisi

Parametre	İlaç	Dönem	medyan (min-max)	p
D-DİMER (ng/ml)	Warfarin	ilaç Öncesi	144,2 (33,2-301,4)	<0,001
		ilaç sonrası 1. ay	31,0 (23,8-176,0)	
	Edoksaban	ilaç Öncesi	158,2 (28,8-375,6)	<0,001
		ilaç sonrası 1. ay	29,8 (23,8-130,0)	
	Rivaroksaban	ilaç Öncesi	145 (18,2-330,6)	<0,001
		ilaç sonrası 1. ay	29,2 (8,0-128,0)	
NLR	Warfarin	ilaç Öncesi	0,026 (0,012-0,060)	0,22
		ilaç sonrası 1. ay	0,025 (0,013-0,049)	
	Edoksaban	ilaç Öncesi	0,023 (0,012-0,039)	0,07
		ilaç sonrası 1. ay	0,020 (0,010-0,035)	
	Rivaroksaban	ilaç Öncesi	0,023 (0,014-0,043)	<0,001
		ilaç sonrası 1. ay	0,021 (0,012-0,039)	
PLR	Warfarin	ilaç Öncesi	119,2 (55,9-344,5)	0,37
		ilaç sonrası 1. ay	114,0 (39,7-300,0)	
	Edoksaban	ilaç Öncesi	133,5 (56,7-380,0)	0,045
		ilaç sonrası 1. ay	121,1 (55,9-638,7)	
	Rivaroksaban	ilaç Öncesi	131,3 (59,7-638,7)	<0,001
		ilaç sonrası 1. ay	105,1 (48,8-291,7)	
Villalta Skoru	Warfarin	3. ay	9 (5-30)	<0,001
		6. ay	11 (2-30)	
	Edoksaban	3. ay	8 (2-20)	<0,001
		6. ay	9 (2-25)	
	Rivaroksaban	3. ay	8 (1-22)	<0,001
		6. ay	10 (1-26)	

D-dimer, NLR, PLR ve Villalta skorlarının cinsiyetlere göre değerleri ayrı ayrı incelenmiş ve cinsiyetlere göre farklı zaman dilimlerindeki değerleri arası istatistiksel bir farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir. Yapılan incelemede her iki cinsiyet grubunda, ilaç öncesi D-dimer düzeylerinin ilaç sonrası 1. ay düzeylerine kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Erkek ($p=0,007$) ve Kadın ($p=0,01$) hastalar için ilaç öncesi NLR değerlerinin, ilaç sonrası 1. ay düzeylerine kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer taraftan erkek ($p=0,002$) ve kadın ($p=0,02$) hastalarda, ilaç öncesi PLR değerleri de ilaç öncesi NLR düzeylerine kıyasla daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Her iki cinsiyet için 6. ay Villalta skorlarının 3. ay skor değerlerine kıyasla daha yüksek seyrettiği görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Laboratuvar ve skor parametrelerinin farklı zaman dilimlerindeki değerlerinin cinsiyete göre birbiriyle ilişkisi

Parametre	Cinsiyet	Dönem	medyan (min-max)	p
d-DİMER (ng/ml)	Erkek	İlaç Öncesi	151,6 (23,2-375,6)	<0,001
		İlaç sonrası 1. ay	30,6 (12,0-176,0)	
	Kadın	İlaç Öncesi	145,6 (18,2-335,8)	<0,001
		İlaç sonrası 1. ay	29,6 (8,0-174,0)	
NLR	Erkek	İlaç Öncesi	0,024 (0,012-0,060)	0,007
		İlaç sonrası 1. ay	0,022 (0,012-0,049)	
	Kadın	İlaç Öncesi	0,024 (0,012-0,049)	0,01
		İlaç sonrası 1. ay	0,023 (0,010-0,049)	
PLR	Erkek	İlaç Öncesi	130,2 (63,5-418,5)	0,002
		İlaç sonrası 1. ay	118,6 (39,7-268,3)	
	Kadın	İlaç Öncesi	129,3 (55,9-638,7)	0,02
		İlaç sonrası 1. ay	113,5 (45,5-638,7)	
Villalta Skoru	Erkek	3. ay	8 (2-29)	<0,001
		6. ay	10 (1-30)	
	Kadın	3. ay	9 (1-30)	<0,001
		6. ay	11 (2-30)	

D-dimer, NLR, PLR ve Villalta skorlarının yaş gruplarına göre değerleri ayrı ayrı incelenmiş yaş gruplarına göre farklı zaman dilimlerindeki parametre değerleri arası istatistiksel bir farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir. Yapılan incelemede ilaç öncesi D-dimer seviyeleri 18-75 yaş ($p<0,001$) ve >75 yaş ($p=0,001$) gruplarında, ilaç sonrası 1. ay ile kıyaslandığında daha yüksek seyretmiştir. 18-75 yaş grubunda İlaç öncesi NLR seviyeleri, ilaç sonrası 1. ay ile kıyaslandığında daha yüksek seyretmiştir ($p=0,001$). 18-75 yaş grubunda ilaç sonrası 1. ay PLR seviyeleri, ilaç öncesi düzeyler ile kıyaslandığında daha düşük seyretmiştir ($p=0,001$) (Tablo 4.34).

Tablo 4.34. Laboratuvar ve skor parametrelerinin farklı zaman dilimlerindeki değerlerinin yaş gruplarına göre birbiriyle ilişkisi

Parametre	Yaş Grubu	Dönem	medyan (min-max)	p
D-DİMER (ng/ml)	18-75 yaş	İlaç Öncesi	148,4 (18,2-335,8)	<0,001
		İlaç sonrası 1. ay	29,8 (8,0-176,0)	
	>75 yaş	İlaç Öncesi	132,6 (33,2-375,6)	0,001
		İlaç sonrası 1. ay	33,6 (24,4-174,0)	
NLR	18-75 yaş	İlaç Öncesi	0,024 (0,012-0,060)	0,001
		İlaç sonrası 1. ay	0,022 (0,010-0,049)	
	>75 yaş	İlaç Öncesi	0,023 (0,016-0,033)	0,122
		İlaç sonrası 1. ay	0,021 (0,013-0,033)	
PLR	18-75 yaş	İlaç Öncesi	128,9 (55,9-638,7)	0,001
		İlaç sonrası 1. ay	116,4 (39,7-638,7)	
	>75 yaş	İlaç Öncesi	139,6 (60,1-268,3)	0,058
		İlaç sonrası 1. ay	104,6 (64,9-224,2)	
Villalta Skoru	18-75 yaş	3. ay	8 (1-30)	<0,001
		6. ay	10 (1-30)	
	>75 yaş	3. ay	9 (5-28)	0,005
		6. ay	11 (5-29)	

D-dimer, NLR, PLR ve Villalta skorlarının DVT lokalizasyonuna göre farklı zaman dilimlerindeki değerleri ayrı ayrı incelenmiş ve parametrelerde DVT lokalizasyonlarına göre istatistiksel bir farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir. İliak, femoral, popliteal ve diz

altı bölgede DVT olan hastaların ilaç öncesi D-dimer düzeylerinin ilaç sonrası 1. ay D-dimer düzeylerine kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Popliteal ($p=0,003$) ve diz altı bölgede ($p=0,03$) DVT olan hastaların ilaç öncesi NLR değerlerinin, ilaç sonrası 1. ay NLR değerlerine kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Femoral ($p=0,007$) ve popliteal ($p=0,02$) bölgede DVT olan hastaların ilaç öncesi PLR değerlerinin, ilaç sonrası 1. ay PLR değerlerine kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. İliak, femoral, popliteal ve diz altı bölgede DVT olan hastaların 6. ay Villalta skorlarının, 3. ay Villalta skorlarına kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 4.35).

Tablo 4.35. Laboratuvar ve skor parametrelerinin farklı zaman dilimlerindeki değerlerinin DVT lokasyonuna göre birbiriyle ilişkisi

Parametre	DVT Lokasyonu	Dönem	medyan (min-max)	p
D-DİMER (ng/ml)	İliak	İlaç Öncesi	141,4 (30,4-375,6)	<0,001
		İlaç sonrası 1. ay	29,6 (12,0-174,0)	
	Femoral	İlaç Öncesi	147 (18,2-316,4)	<0,001
		İlaç sonrası 1. ay	31 (10,0-176,0)	
	Popliteal	İlaç Öncesi	166,0 (23,2-330,6)	<0,001
		İlaç sonrası 1. ay	29,8 (24,0-128,0)	
	Diz Altı	İlaç Öncesi	145,2 (33,2-335,8)	<0,001
		İlaç sonrası 1. ay	29,2 (8,0-176,0)	
NLR	İliak	İlaç Öncesi	0,024 (0,014-0,039)	0,54
		İlaç sonrası 1. ay	0,023 (0,012-0,049)	
	Femoral	İlaç Öncesi	0,023 (0,012-0,055)	0,13
		İlaç sonrası 1. ay	0,022 (0,010-0,049)	
	Popliteal	İlaç Öncesi	0,025 (0,014-0,049)	0,003
		İlaç sonrası 1. ay	0,022 (0,010-0,039)	
	Diz Altı	İlaç Öncesi	0,024 (0,012-0,060)	0,03
		İlaç sonrası 1. ay	0,021 (0,013-0,039)	
PLR	İliak	İlaç Öncesi	131,3 (55,9-318,5)	0,11
		İlaç sonrası 1. ay	118,8 (45,5-300,0)	
	Femoral	İlaç Öncesi	133,8 (56,7-638,7)	0,007
		İlaç sonrası 1. ay	122,5 (48,8-271,4)	
	Popliteal	İlaç Öncesi	132,1 (63,5-418,5)	0,02

	Diz Altı	ilaç sonrası 1. ay	115,7 (39,7-418,5)	0,48
		ilaç Öncesi	122,2 (60,1-344,5)	
Villalta Skoru	İliak	3. ay	11 (5-30)	<0,001
		6. ay	14 (3-30)	
	Femoral	3. ay	9 (2-27)	<0,001
		6. ay	12 (1-30)	
	Popliteal	3. ay	8 (1-20)	<0,001
		6. ay	9 (2-22)	
	Diz Altı	3. ay	7 (5-25)	<0,001
		6. ay	9 (2-21)	

Kullanılan ilaçlar ile cinsiyet grupları arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede kullanılan ilaçlar ve cinsiyet arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. Kullanılan ilaçların cinsiyet ile ilişkisinin analizi

İlaç	Cinsiyet			Toplam	X ²	p [*]
	ERKEK	KADIN				
Warfarin	n	39	67	106	2,363	0,30
	%	36,8	63,2	100,0		
Rivaroksaban	n	50	57	107		
	%	46,7	53,3	100,0		
Edoksaban	n	42	65	107		
	%	39,3	60,7	100,0		
Toplam	n	131	189	320		
	%	40,9	59,1	100,0		

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaçlar ile yaş grupları arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede kullanılan ilaçlar ve yaş grupları arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.37).

Tablo 4.37. Kullanılan ilaçların yaş gruplarıyla ilişkisinin analizi

İlaç	Yaş Grubu		Toplam	X ²	p*
	18-75 Yaş	>75 yaş			
Warfarin	n	96	106	2,817	0,24
	%	90,6	100,0		
Rivaroksaban	n	100	107		
	%	93,5	100,0		
Edoksaban	n	103	107		
	%	96,3	100,0		
Toplam	n	299	320		
	%	93,4	100,0		

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaçlar ile DVT provokasyon durumu (provoke/uprovoke DVT) arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.38).

Tablo 4.38. Kullanılan ilaçların provakasyon durumuyla ilişkisinin analizi

İlaç	Provokasyon Durumu		Toplam	X ²	p*
	Unprovoke DVT	Provoke DVT			
Warfarin	n	68	106	1,927	0,38
	%	64,2	100,0		
Rivaroksaban	n	78	107		
	%	72,9	100,0		
Edoksaban	n	72	107		
	%	67,3	100,0		
Toplam	n	218	320		
	%	68,1	100,0		

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaçlar ile ilaç kullanımı sırasında 6 ay boyunca komplikasyon durumları arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede Warfarin kullanılan hastalarda komplikasyon oranının en yüksek olduğu (%31,2), Rivaroksaban kullanılan hastalarda ise en düşük olduğu (%19,7) görülmüş ve ilgili model istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir ($X^2=8,024$, $p=0,01$) (Tablo 4.39.)

Tablo 4.39. Kullanılan ilaçların 6 aylık ilaç kullanımını sürecindeki komplikasyon durumuyla ilişkisinin analizi

İlaç		İlaç kullanım sırasında 6 aylık KOMPLİKASYON			Toplam	X ²	p [*]
		YOK	VAR				
Warfarin	n	73	33	106	8,024	0,01	
	%	68,8	31,2	100,0			
Rivaroksaban	n	86	21	107			
	%	80,3	19,7	100,0			
Edoksaban	n	82	25	107			
	%	76,6	23,4	100,0			
Toplam	n	241	89	320			
	%	75,3	24,7	100,0			

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaçlar ile 6 aylık tedavide rekürren tromboz ilişkisi arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.40).

Tablo 4.40. Kullanılan ilaçların 6 aylık rekürren tromboz komplikasyon durumuyla ilişkisinin analizi

İlaç	6 aylık tedavide rekürren tromboz			Toplam	X ²	p [*]
	YOK	VAR				
Warfarin	n	96	10	106	0,748	0,68
	%	90,6	9,4	100,0		
Rivaroksaban	n	97	10	107		
	%	90,7	9,3	100,0		
Edoksaban	n	100	7	107		
	%	93,5	6,5	100,0		
Toplam	n	293	27	320		
	%	91,6	8,4	100,0		

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaç grupları (Warfarin/DOAK) ile DVT lokalizasyonu ilişkisi arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.41).

Tablo 4.41. Kullanılan ilaç gruplarıyla DVT lokasyonu arasındaki ilişkinin analizi

İlaç	İLAC GRUBU			Toplam	X ²	p [*]
	Warfarin	DOAK**				
İliak	n	22	44	66	1,107	0,77
	%	33,3	66,7	100,0		
Femoral	n	26	60	86		
	%	30,2	69,8	100,0		
Popliteal	n	29	62	91		
	%	31,9	68,1	100,0		
Diz Altı	n	29	48	77		
	%	37,7	62,3	100,0		
Toplam	n	106	217	320		
	%	33,1	66,9	100,0		

*Ki-kare testi **Edoksaban ve Rivaroksaban

Kullanılan ilaçlar ile DVT seviyesi (proksimal/distal) ilişkisi arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.42).

Tablo 4.42. Kullanılan ilaçların DVT seviyesi ile ilişkisinin analizi

İlaç	TARAF		Toplam	X ²	p [*]
	PROKSİMAL	DİSTAL			
Warfarin	n	48	58	0,387	0,82
	%	45,3	54,7		
Rivaroksaban	n	51	56		
	%	47,7	52,3		
Edoksaban	n	53	54		
	%	49,5	50,5		
Toplam	n	152	168	320	
	%	47,5	52,5	100,0	

Kullanılan ilaçlar ile DVT vasfı (akut veya subakut/kronik) ilişkisi arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.43).

Tablo 4.43. Kullanılan ilaçların DVT vasfı (akut veya subakut/kronik) ile ilişkisinin analizi

İlaç	VASIF		Toplam	X ²	p [*]
	Akut	Subakut/Kronik			
Warfarin	n	49	57	0,122	0,94
	%	46,2	53,8		
Rivaroksaban	n	51	56		
	%	47,7	52,3		
Edoksaban	n	52	55		
	%	48,6	51,4		
Toplam	n	152	168	320	
	%	47,5	52,5	100,0	

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaçlar ile 1. ay rekanalize akım ilişkisi arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede Edoksaban kullanılan hastalarda 1. ayda rekanalizasyon oranlarının en yüksek olduğu (%79,4), Warfarin kullanılan hastalarda ise en düşük (%61,3) olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık teşkil etmiştir (**p=0,008**) (Tablo 4.44).

Tablo 4.44. Kullanılan ilaçların 1. ay rekanalize akım durumuyla ilişkisinin analizi

İlaç		1. ay rekanalize akım		Toplam	X ²	p*
		YOK	VAR			
Warfarin	n	41	65	106	9,599	0,008
	%	38,7	61,3	100,0		
Rivaroksaban	n	39	68	107		
	%	36,4	63,6	100,0		
Edoksaban	n	22	85	107		
	%	20,6	79,4	100,0		
Toplam	n	102	218	320		
	%	31,9	68,1	100,0		

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaçlar ile 1. ay trombüs yükü/trombüs gerileme oranları arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede Edoksaban kullanılan hastalarda 1. ayda trombüs gerileme (azalma veya kaybolma) oranlarının en düşük olduğu (%86,9), Warfarin kullanılan hastalarda ise trombüs gerileme (azalma veya kaybolma) oranlarının en yüksek (%98,1) olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık teşkil etmiştir (**p=0,001**) (Tablo 4.45).

Tablo 4.45. Kullanılan ilaçların 1. ay trombüs yükü ile ilişkisinin analizi

İlaç	1. ay trombüs yükü		Toplam	X ²	p [*]
	Azalma Yok	Azalmış/Kaybolmuş			
Warfarin	n	2	104	14,781	0,001
	%	1,9	98,1		
Rivaroksaban	n	3	104		
	%	2,8	97,2		
Edoksaban	n	14	93		
	%	13,1	86,9		
Toplam	n	19	301		
	%	5,9	94,1		

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaçlar ile 3. ay rekanalize akım durumları arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede Edoksaban kullanılan hastalarda 3. ayda rekanalize akım görülme oranlarının en düşük olduğu (%77,6), Warfarin kullanılan hastalarda ise 3. ayda rekanalize akım görülme oranlarının en yüksek (%95,3) olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık teşkil etmiştir ($p<0,001$) (Tablo 4.46).

Tablo 4.46. Kullanılan ilaçların 3. ay rekanalize akım durumuyla ilişkisinin analizi

İlaç	3. ay rekanalize akım		Toplam	X ²	p [*]
	YOK	VAR			
Warfarin	n	5	101	15,323	<0,001
	%	4,7	95,3		
Rivaroksaban	n	12	95		
	%	11,2	88,8		
Edoksaban	n	24	83		
	%	22,4	77,6		
Toplam	n	41	279		
	%	12,8	87,2		

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaçlar ile 3. ay RDUS'ta venöz reflü durumu ilişkisi arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.47).

Tablo 4.47. Kullanılan ilaçların 3. ay Doppler USG'de reflü durumuyla ilişkisinin analizi

İlaç	3. ay reflü		Toplam	X ²	p*
	YOK	VAR			
Warfarin	n	82	24	3,032	0,22
	%	77,4	22,6		
Rivaroksaban	n	90	17		
	%	84,1	15,9		
Edoksaban	n	92	15		
	%	86,0	14,0		
Toplam	n	264	56		
	%	82,5	17,5		

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaçlar ile 3. ay trombüs görülme durumu arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede Edoksaban kullanılan hastalarda 3. ayda trombüs görülme oranlarının en yüksek olduğu (%23,4), Warfarin kullanılan hastalarda ise 3. ayda trombüs görülme oranlarının en düşük (%4,7) olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık teşkil etmiştir (**p=0,001**)(Tablo 4.48).

Tablo 4.48. Kullanılan ilaçların 3. ay trombüs durumuyla ilişkisinin analizi

İlaç	3. ay trombüs			Toplam	X ²	p*
	YOK	VAR				
Warfarin	n	101	5	106	15,019	0,001
	%	95,3	4,7	100,0		
Rivaroksaban	n	88	19	107		
	%	82,2	17,8	100,0		
Edoksaban	n	82	25	107		
	%	76,6	23,4	100,0		
Toplam	n	271	49	320		
	%	84,7	15,3	100,0		

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaç grupları (Warfarin/DOAK) ile 3. ay Villalta skoruna göre PTS sınıfları arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede PTS sınıflarından ‘Değerlendirilemeyen’ (%100), ‘Hafif veya PTS Yok’ (%71,2) ve ‘Orta’ (%69,4) gruplarının DOAK kullanım ağırlıklı olduğu, PTS sınıflarından ‘Şiddetli’ (≥ 15) grupta ise Warfarin kullanım ağırlıklı olduğu (%53,4) görülmüş ve model istatistiksel olarak anlamlı farklılık teşkil etmiştir ($p=0,002$) (Tablo 4.49).

Tablo 4.49. Kullanılan ilaç gruplarının 3. ay Villalta skoruna göre PTS sınıflaması ile olan ilişkisi

		İlaç Grubu		Toplam	X ²	p [*]
		Warfarin	DOAK*			
3. ay Villalta Skoru (PTS sınıfları)						
Değerlendirilemeyen	n	0	4	4	14,753	0,002
	%	0	100,0	100,0		
Hafif veya PTS Yok	n	64	158	222		
	%	28,8	71,2	100,0		
Orta	n	11	25	36		
	%	30,6	69,4	100,0		
Şiddetli	n	31	27	58		
	%	53,4	46,6	100,0		
Toplam	n	106	214	320		
	%	33,1	66,9	100,0		

*Ki-kare testi

* Edoksaban ve Rivaroksaban

Kullanılan ilaçlar ile 6. ay rekanalize akım durumu ile ilişkisi arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.50).

Tablo 4.50. Kullanılan ilaçların 6. ay rekanalize akım durumuyla ilişkisinin analizi

İlaç		6. ay rekanalize akım		Toplam	X ²	p [*]
		YOK	VAR			
Warfarin	n	11	95	106	4,939	0,08
	%	10,4	89,6	100,0		
Rivaroksaban	n	9	98	107		
	%	8,4	91,6	100,0		
Edoksaban	n	3	104	107		
	%	2,8	97,2	100,0		
Toplam	n	23	297	320		
	%	7,2	92,8	100,0		

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaçlar ile 6. ay RDUS'ta venöz reflü durumu ile ilişkisi arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.51).

Tablo 4.51. Kullanılan ilaçların 6. ay Doppler USG'de reflü durumuyla ilişkisinin analizi

İlaç		6. ay reflü		Toplam	X ²	p*
		YOK	VAR			
Warfarin	n	82	24	106	0,164	0,92
	%	77,4	22,6	100,0		
Rivaroksaban	n	85	22	107		
	%	79,4	20,6	100,0		
Edoksaban	n	83	24	106		
	%	77,6	22,4	100,0		
Toplam	n	250	70	320		
	%	78,1	21,9	100,0		

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaçlar ile 6. ay trombüs varlığı ile ilişkisi arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.52).

Tablo 4.52. Kullanılan ilaçların 6. ay trombüs durumuyla ilişkisinin analizi

İlaç		6. ay trombüs		Toplam	X ²	p*
		YOK	VAR			
Warfarin	n	94	12	106	2,936	0,23
	%	88,7	11,3	100,0		
Rivaroksaban	n	89	18	107		
	%	83,2	16,8	100,0		
Edoksaban	n	97	10	107		
	%	90,7	9,3	100,0		
Toplam	n	280	40	320		
	%	87,5	12,5	100,0		

*Ki-kare testi

Kullanılan ilaç grupları (Warfarin/DOAK) ile 6. ay Villalta skoruna göre PTS sınıfları arasında anlamlı bir dağılım ilişkisi olup olmadığı araştırılmış ve ki-kare analizi yapılmıştır. Yapılan incelemede anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 4.53).

Tablo 4.53. Kullanılan ilaç gruplarının 6. ay Villalta skor sınıflaması ile ilişkisi

6. ay Villalta Skoru		İlaç Grubu		Toplam	X ²	p*
		Warfarin	DOAK*			
Değerlendirilemeyen	n	3	8	11	2,682	0,44
	%	27,3	72,7	100,0		
Hafif veya PTS Yok	n	41	100	141		
	%	29,1	70,9	100,0		
Orta	n	28	53	81		
	%	34,6	65,4	100,0		
Şiddetli	n	34	53	87		
	%	39,1	60,9	100,0		
Toplam	n	106	214	320		
	%	33,1	66,9	100,0		

*Ki-kare testi

* Edoksaban ve Rivaroksaban

Yaş ve bazı laboratuvar değerleri ile 3. ay Villalta skoru arasındaki korelasyon ilişkileri incelenmiştir. Yapılan çift yönlü korelasyon analizinde ilaç öncesi D-dimer düzeyi ile 3. ay Villalta skoru arasında pozitif zayıf bir korelasyon ilişkisinin olduğu ($p=0,02$ $\rho=-0,123$) olduğu, Albumin düzeyi ile 3. ay Villalta skoru arasında negatif zayıf bir ilişkinin olduğu ($p=0,03$ $\rho=0,120$) görülmüştür. Diğer parametrelerde ise anlamlı bir korelasyon ilişkisi görülmemiştir (Tablo 4.54).

Tablo 4.54. Laboratuvar parametreleri ile 3.ay Villalta skoru arasındaki çift yönlü korelasyon ilişkisinin analizi

Çift Yönlü Korelasyon Analiz Modeli*		
	3. AY VILLALTA SKORU	
Lab. parametresi	ρ^{**}	p^{**}
Yaş	-0,014	0,80
eGFR	0,019	0,74
D-Dimer ilaç öncesi	0,02	-0,123
D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	0,104	0,063
Fibrinojen	0,083	0,13
NLR ilaç öncesi	0,084	0,13
NLR ilaç sonrası 1. ay	0,108	0,053
PLR ilaç öncesi	0,019	0,73
PLR ilaç sonrası 1. ay	-0,022	0,69
Albumin	0,03	0,120

*Spearman two-tailed (çift yönlü) korelasyon analizi.

** ρ = Spearman's rho (Correlation Coefficient), p = anlamlılık değeri.

Yaş ve bazı laboratuvar değerleri ile 6. ay Villalta skoru arasındaki korelasyon ilişkileri incelenmiştir. Albumin düzeyi ile 6. ay Villalta skoru arasında negatif zayıf bir ilişkinin olduğu ($p=0,02$ $\rho=0,123$) görülmüştür. Diğer parametrelerde ise anlamlı bir korelasyon ilişkisi görülmemiştir (Tablo 4.55).

Tablo 4.55. Laboratuvar parametreleri ile 6. ay Villalta skoru arasındaki çift yönlü korelasyon ilişkisinin analizi

Çift Yönlü Korelasyon Analiz Modeli*		
	6. AY VILLALTA SKORU	
Lab. parametresi	ρ^{**}	p**
Yaş	0,053	0,34
eGFR	0,003	0,95
D-Dimer ilaç öncesi	-0,082	0,14
D-Dimer ilaç sonrası 1.ay	0,064	0,25
Fibrinojen	0,090	0,10
NLR ilaç öncesi	0,080	0,15
NLR ilaç sonrası 1. ay	0,104	0,062
PLR ilaç öncesi	0,018	0,74
PLR ilaç sonrası 1. ay	-0,049	0,38
Albumin	0,02	0,123

*Spearman two-tailed (çift yönlü) korelasyon analizi.

** ρ = Spearman's rho (Correlation Coefficient), p= anlamlılık değeri.

3.ay orta/şiddetli PTS prediksyonu için yaş, cinsiyet, ilaç grubu, provokasyon durumu ve laboratuvar parametreleri için ayrı ayrı olarak *Binary LR* analizi yapılmış ve 3. ay PTS prediktif özellikleri tekli olarak incelenmiştir. Yapılan incelemede Warfarinin kullanımının 3.ay PTS görülme riski ile ilişkili olduğu ve Warfarin kullanan hastalarda *orta/şiddetli* PTS ihtimalinin DOAK kullanan hastalara göre **2,04 kat** arttığı (**B=0,715 p=0,005 OR=2,04**), ilaç sonrası 1. ay NLR değerlerinin 3.ay PTS ile ilişkili olduğu ve *orta/şiddetli* PTS ihtimalini **1,56 kat** artırdığı (**B=0,445 p=0,01 OR=1,56**) ve prediktif özelliklerinin olduğu görülmüştür. Diğer parametrelerde ise anlamlı prediktif özellik saptanmamıştır (Tablo 4.56, Şekil 4.7)

Tablo 4.56. İlk başvuruda, 3. ay Posttrombotik sendrom (PTS) *orta/şiddetli* olan grubun prediksyonunda kullanılabilir bazı parametre ve faktörlerin ayrı ayrı Lojistik Regresyon analizi, etki düzeylerinin analizi

3. Ay Post-Trombotik Sendrom (Orta/Şiddetli) [¥]					
Faktör	B	-2LL	R² Nagelkerke	p	Exp(B)
Yaş	-0,003	387,351	0,001	0,69	0,99
Cinsiyet	-0,156	387,119	0,002	0,53	0,85
İlaç Grubu (1)[†]	0,715	379,675	0,034	0,005	2,04
Provakasyon Durumu	-0,138	387,235	0,001	0,60	0,87
NLR* (ilaç öncesi)	0,130	386,938	0,003	0,45	1,138
NLR* (ilaç sonrası 1. ay)	0,445	381,869	0,025	0,01	1,561
PLR (ilaç öncesi)	-0,002	386,575	0,004	0,34	0,99
PLR (ilaç sonrası 1. ay)	0,003	385,523	0,009	0,16	1,003
d-Dimer (ilaç öncesi)	-0,005	385,583	0,009	0,16	0,99
d-Dimer (ilaç sonrası 1. ay)	0,015	384,912	0,011	0,10	1,015
Fibrinojen	0,001	386,788	0,003	0,39	1,001
Albumin	0,001	386,754	0,0002	0,81	1,001
BMI	-0,041	385,508	0,009	0,15	0,96

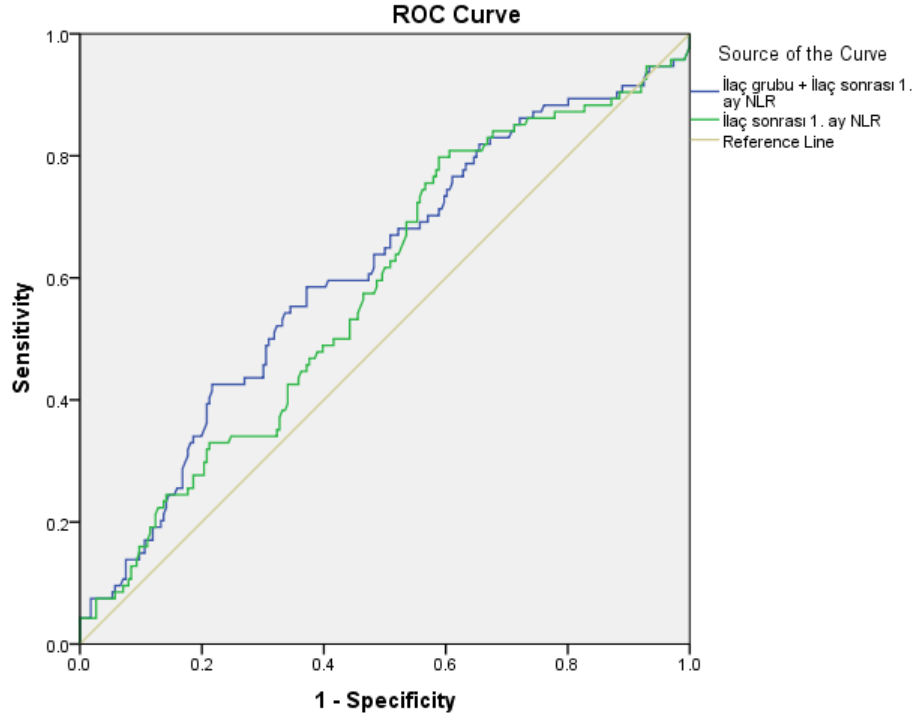
Referans kategori: *PTS olmayan veya PTS hafif grup.*, LL: Log Likelihood

* Veri yapısı logaritmik transform yöntemi ile LR modeline uygun hale getirilmiştir.

¥ Post-trombotik sendromu kategorileri, *PTS yok/hafif* ve *PTS orta/şiddetli* olmak üzere 2 gruba kategorize edilmiştir.

† İlaç kullanımı Warfarin (1) ve DOAK (0) olmak üzere kategorize edilerek modellenmiştir. DOAK: Rivaroksaban & Edoksaban.

Şekil 4.7. İlaç sonrası 1. ay NLR (tekli) ve ilaç grubu+ İlaç sonrası 1. ay NLR kombinasyonunun 3. ay PTS prediksyonu açısından ROC analizi şeması



3. ay PTS prediksyonunda anlamlı gelen parametrelerin tanısal özellikleri ROC analizi ile detaylı olarak araştırılmıştır. İlaç sonrası 1. ay NLR değerinin ve ilaç sonrası 1. ay NLR değerinin ilaç grubu ile kombine edildiğindeki tanısal verileri incelenmiştir. Yapılan incelemede ilaç sonrası 1. ay NLR değerinin **0,022 cut-off** değerinde PTS prediksyonu açısından sensitivitesi **%57,4** ve spesifitesi **%53,5** olarak görülmüştür ($AUC=0,580$, $p=0,024$). Diğer taraftan İlaç sonrası 1. ay NLR değeri+İlaç grubu(1) kombine edildiğinde, logaritmik **0,271 cut-off** değerinde PTS prediksyonu açısından sensitivite **%58,5** ve spesifitesi **%62,8** olarak görülmüştür ($AUC=0,609$, $p=0,002$) (Tablo 4.57).

Tablo 4.57. İlaç sonrası 1. ay NLR (tekli) ve ilaç grubu+ İlaç sonrası 1. ay NLR kombinasyonunun, 3. ay PTS prediksyonuna yönelik ROC analizi verileri, AUC ve prediktif veriler

	AUC (%95 CI)	Cut-off	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
NLR (ilaç sonrası 1. ay)	0,580 (0,512-0,648)	0,022	0,024	57,4	53,5
İlaç grubu (1) + NLR (ilaç sonrası 1. ay)*	0,609 (0,541-0,678)	0,271 ϕ	0,002	58,5	62,8

AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan), ROC: Receiver operating characteristic, CI: Confidence Interval (Güven Aralığı) Referans kategori: PTS değerlendirilemeyen veya PTS hafif-yok grup

**Youden J indeksi baz alınmıştır.*

ϕ Lojistik regresyon (LR) modelinden elde edilen prediktif değerler; $\ln(p[x]/1-p[x]) = \text{Constant} + B1X1 + B2X2$ (B=LR katsayısı, x=parametre, Constant=LR sabit katsayısı)

(1): Warfarin

6.ay orta/şiddetli PTS prediksyonu için yaş, cinsiyet, ilaç grubu, provokasyon durumu ve laboratuvar parametreleri için ayrı ayrı olarak *Binary LR* analizi yapılmış ve 6. ay PTS prediktif özellikleri tekli olarak incelenmiştir. Yapılan incelemede parametrelerde anlamlı prediktif özellik saptanmamıştır (Tablo 4.58).

Tablo 4.58. İlk başvuruda, 6. ay Posttrombotik sendrom (PTS) *orta/şiddetli* olan grubun prediksyonunda kullanılabilir bazı parametre ve faktörlerin ayrı ayrı Lojistik Regresyon analizi, etki düzeylerinin analizi

6. Ay Post-Trombotik Sendrom (Orta/Şiddetli) [‡]					
Faktör	B	-2LL	R ² Nagelkerke	p	Exp(B)
Yaş	0,007	441,893	0,004	0,33	1,007
Cinsiyet	0,144	442,415	0,002	0,52	1,155
İlaç Grubu [†]	-0,362	440,524	0,010	0,13	0,697
Provokasyon Durumu	0,434	439,594	0,013	0,07	1,543
NLR* (ilaç öncesi)	0,169	441,702	0,005	0,29	1,184
NLR* (ilaç sonrası 1. ay)	0,325	439,358	0,014	0,066	1,384
PLR (ilaç öncesi)	-0,003	440,862	0,008	0,17	0,99
PLR (ilaç sonrası 1. ay)	0,001	442,539	0,001	0,60	1,001
d-Dimer (ilaç öncesi)	-0,005	440,747	0,009	0,15	0,99
d-Dimer (ilaç sonrası 1. ay)	0,018	439,478	0,014	0,08	1,018
Fibrinojen	0,001	441,524	0,005	0,25	1,001
Albumin	0,004	441,104	0,005	0,27	1,004
BMI	0,007	442,749	0,0002	0,80	1,007

Referans kategori: *PTS olmayan veya PTS hafif grup.*, LL: Log Likelihood

* Veri yapısı logaritmik transform yöntemi ile LR modeline uygun hale getirilmiştir.

‡ Post-trombotik sendromu kategorileri, *PTS değerlendirilemeyen/PTS hafif-yok ve PTS orta/şiddetli olmak üzere 2 gruba kategorize edilmiştir.*

† İlaç kullanımı Warfarin ve DOAK olmak üzere kategorize edilerek modelleme yapılmıştır. DOAK: Rivaroksaban & Edoksaban.

5.TARTIŞMA

DVT'li hastaların tam ve etkin tedavi edilmemesi, sonrasında görülen PTS gibi komplikasyonlar ya da DVT geçiren hastaların rekürren yeni trombozları, hastaların hastanelere mükerrer başvuruları ve istenilen sonuçların tam alınamamasına neden olmaktadır. Hasta-tedavi uyumsuzlukları, kılavuzlarda tam bir konsensus olmaması gibi nedenler de hastaların birçok kez hastane başvuru yapmasına, gereksiz tetkiklerin çoğalması ile birlikte sağlık hizmetleri için hem maddi hem fiziki olarak yük olmaktadır. Aslında PTS'nin kesin tanı koyucu kriterlerinin olmaması da şüpheli hastaların arada kalması ve tedavilerinin sonuçlanmamasına bir nedendir. Çalışmamızın ana amacı DVT için en etkin tedavi sürecinin belirlenmesi olup, kılavuzlarda yer alan kesin konsensus bulunmayan süreçleri kendi sonuçlarımızla değerlendirilmesi planlandı. Tarafımıza VTE ile başvuran DVT'li hastaların 6 aylık takiplerinin değerlendirilmesi yapıp, primer sonlanım noktası 6.aydaki kontrol değerleri baz alınarak değerlendirildi. DVT ve komplikasyonlarının tedavisinde hasta-hekim-hastane uyumunun ön planda olması nedeniyle kontrollerine düzenli kayıt yaptırmış, arşiv bilgileri tam olan hastalar dahil edilmiş, tedavi sırasında tromboz dışı nedenlerle mortalitesi ve morbiditesi olan hastalar çalışma dışı bırakılmış, tüm hastaların 6.ay sonunda yapılan tetkiklerine kadar halen hayatta olduğu emin olunarak randomizasyonun optimal düzeye gelmesi sağlanmıştır. Bunun nedeni terk edilen antikoagülan tedaviler sonucunda nüks DVT'ler sıklıkla görülmekte, nüks DVT'ler ise tedavi zorluğu ve PTS gelişme ihtimalinin fazla olması nedeniyle tedavi başarısını azaltmaktadır[178]. DVT ve PTS gibi yıllar boyu sürebilen subjektif bulguların eşlik ettiği, hastane maliyetlerini bu ölçüde arttıran, kesin tanısı klinik olarak konularak takip edilen hastaların değerlendirilmesi için tedavi ve önerilerin hastayla tam olarak uyumlu şekilde ilerletilmesi gerekmektedir.

Hastalarımızın çoğunluğu tek taraflı DVT ile başvurmuş ve çoğunluğu akut dönemde yakalanmıştır. Ayrıca hastaların DVT lokalizasyonlarına, verilen ilaçlara ve bunların yaş, cinsiyet gibi değişkenlerle karşılaştırılmasına, DVT lokalizasyon, vasıf ve hasta demografik verileri ile kullanılan ilaçların analizlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmayıp çalışmamız oldukça homojen ve randomize bir dağılım gösterdiği görülmüştür.

Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında ise demografik veriler ile ilgili olarak, Silverstein ve ark. [179] yapmış olduğu derlemede ortalama DVT görülme yaşı $61,7 \pm 20,4$ olarak belirlenmiş, bu hastaların %56'sının kadın, %44'ünün ise erkek cinsiyette olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada ise hastaların yaş ortalaması $56,91 \pm 14,80$ olarak bulunmuş, toplam 320 hastanın 189 tanesinin (%59,1) kadın, 131 tanesinin (%40,9) ise erkek cinsiyette olduğu bulunmuştur. Hastaların büyük çoğunluğu (%93,4) 75 yaş altında idi. Bunun nedeni ileri yaş (>75 yaş) DVT tedavisinde yatırılarak tedavi edilme kriterlerinden birisidir ve bizler de çalışmada yatırılarak tedavi edilen hastaları kapsam dışına aldığımız için 75 yaş altı hastaların ağırlığı mevcuttu. Wells ve ark. [180] yapmış olduğu çalışmada evde tedavi verilen DVT hastalarının oranı %95 olarak bulunmuş, evde tedavi ile yatarak tedavi verilen hastaların DVT komplikasyonlarına gidişte anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu çalışmada ise hastaların tamamı ayaktan takip edilen hastalardan oluşmaktaydı. Sunulan çalışmanın bu şekilde ilaç karşılaştırması amacıyla en iyi randomizasyona ulaşması hedeflenmiş, objektif değerlendirmelere fırsat tanımıştır.

Çalışmada 265 hastada (%82,8) kronik bir ek hastalık rastlanmazken, %7,2 ile en fazla görülen ek hastalık Hipertansiyon olmuştur. Ageno ve ark. [181] yapmış olduğu meta-analizde ek hastalıkların DVT'ye etkileri gösterilmiş, Hipertansiyonun DVT sıklığını ortalama 1,51 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Piazza ve ark. [182] ise Diabetes Mellitus (DM) ile DVT ilişkisini araştırdıkları çalışmada DVT'li hastaların %19,2'sinde DM varlığını saptamışlardır. Bu çalışmada ise ikinci en sık görülen ek hastalık DM olup, görülme oranı %5,3 olarak gözlenmiş, aradaki farkın nedeni olarak karşılaştırılan çalışmanın daha ileri yaş ortalaması (68,2) ile yapılması ve ileri yaşta DM sıklığının artması olduğunu düşünmekteyiz.

Agnelli ve ark. [183] tarafından DOAK grubundan apiksaban ile konvansiyonel tedavi alan hastaların karşılaştırıldığı 'AMPLIFY' analizinde tüm gruplar hesap edildiğinde DVT tanısı anında %8,8 hastada PE olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda ise bulunan %10,9 DVT-PE birlikteliği bu açıdan literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. Kreidy ve ark. [184] yapmış oldukları DVT hastalarının 10 yıllık süre ile incelendiği bir çalışmada genetik patoloji görülme oranı %15,4 olarak görülmüş, bu çalışmada görülen %18,1'lik DVT ve genetik patoloji birlikteliğiyle uyumlu sonuç gösterdiği görülmüştür. Bu konuda ülkemizde yapılan 'Türk Toraks Derneği Uzlaşma Raporuna' göre [185] ise VTE'li bireylerde genetik patoloji saptanma oranlarının %10 ila %50 arasında değişebildiği

gösterilmiş, net rakamlar elde etmek amacıyla bu konuda ülkemizde yapılacak daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

DVT nedenleri incelenirken altta yatan bir nedene bağlı olarak oluşan provake DVT'lerin provake edici sebepler ortadan kaldırıldığında daha kısa tedavi süresi tercih edilebileceğini kılavuzlar önermektedir. Ulusal tedavi kılavuzumuzda altta yatan geçici neden ortadan kaldırıldığında 6-12 aylık uzun süreli tedavi yerine 3-6 aylık daha kısa dönem antikoagülasyon tercih edilebileceği önerilmiştir[8]. Altta yatan nedenin bu derece önemli olduğu bu konuda yapılmış en geniş araştırmalardan, Ageno ve ark. [186] GARFIELD-VTE çalışması ile ilgili yaptıkları derlemede, DVT tesbit edilen 10.207 hastanın %59,2'sinin 'unprovake DVT' şeklinde olduğu, %30,7 hastada geçici bir provake edici nedenin bulunduğu, %10,1 hastada ise kalıcı bir provake edici faktörün bulunduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada ise unprovake DVT oranı %68,1, provake DVT oranı ise %31,9 olarak bulunmuş, sonuçların literatürle paralel olduğu görülmektedir. Sars-Cov-19 virüsünün etkisi altına aldığı pandemi döneminde yapılmış bir çalışmada Joo Suh ve ark. [187] COVID-19'lu tüm hasta grupları incelenerek DVT görülme oranının %14,8 olduğu gösterilerek önemli bir DVT nedeni olduğu belirtilmiş, çalışmamızda hastalarımızda görülen DVT'nin provakasyon nedenlerinin dağılımı incelendiğinde COVID-19'un %25,8 ile en sık provake edici sebep olduğu görülmüştür. Diğer provakasyon nedenleri de sıklık sırasıyla immobilizasyon, ileri yaş, hormon tedavileri, cerrahi, malignite ve obezite olarak belirlenmiş, literatür incelendiğinde bu nedenlerin başı çektiği ancak sıklık oranlarıyla alakalı çalışmaların oldukça heterojen olduğu görülmüştür.

Antikoagülan ilaçların seçimi için kriterlerin başında ilaç güvenilirliği ve kanama komplikasyonları gelmekte olup, çalışmamızda tüm ilaç gruplarında 7 hastada (%2,2) majör kanama ortaya çıkmış, 62 hasta (%19,3) ise minör kanama bildirmiştir. HOKUSAI-VTE ve EINSTEIN araştırmaları; sırasıyla Edoksaban ve Rivaroksaban tedavileri ile Warfarin tedavisi kıyaslandığı geniş ölçekli çalışmalar olup HOKUSAI-VTE'de [188] Edoksaban için majör kanama oranı %1,4, EINSTEIN'da [189] ise Rivaroksaban için majör kanama oranının %0,8 olduğu bildirilmiş, her ikisinde de Warfarin tedavisine göre daha düşük kanama oranları gözlenmiştir. Çalışmamızın alt grup analizlerinde ise, her iki DOAK grubunda %1,8 oranında majör kanama ortaya çıkmış ve Warfarin grubunda oluşan %2,8 majör kanama oranları dikkate alındığında DOAK grubunun Warfarin'e göre daha az

majör kanamaya sebep olduğu görülmüştür. Minör kanamalarda da DOAK üstünlüğü göze çarpmaktadır.

İlaç etkinliğinin bir diğer ölçüsü ise yeni gelişecek trombozlara karşı korumadır. Agnelli ve ark. [190] çalışmasında ilk DVT ile başvuran hastaların efektif ilaç kullanımları sağlandıktan sonra 6 aylık tedavi alan hastalar için DVT rekürrensi oranı %15,7 olduğu, Labropoulos ve ark. [191] yapmış olduğu çalışmada %26,1 oranında rekürren tromboz olduğu, Prandoni ve ark. [192] yapmış olduğu analizde ise altta yatan neden varlığından bağımsız ilk yıl %11 oranında tekrarlayan DVT varlığı belirtilmiştir. Antikoagülasyon süresi ile rekürren tromboz görülme oranı arasında da ilişki kuvvetli olup, Schulman ve ark. [193] 6 aydan daha kısa süreli tedavi verilen DVT hastalarında %20,7 oranında rekürren tromboz olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ise toplam 27 hastada (%8,4) rekürren tromboz görüldü. Rekürren trombozlar Edoksaban grubunda daha az görülse de kullanılan ilaç gruplarına göre ki-kare alt grup analizinde, kullanılan antikoagülan tedavinin rekürren tromboz oranına etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Burada çalışmamızda olan kısıtlama ise takip edilen hastalarımızın Covid-19 pandemi sürecinde takibinin yapılmasıdır. Covid-19'un rekürren trombozlara yönelik etkisinin daha ileri incelemelerle araştırılması gerektiğine inanıyoruz.

Eischer ve ark. [194] yapmış olduğu kohort çalışmasında yaşın rekürren DVT riskiyle anlamlı ilişkisi bulunamamış, çalışmamızda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yaşlı bireylerde rekürren DVT sıklığının arttığı görülmektedir(**p=0,33**). (Tablo 4.22.) Bu sebepler yaşlı bireylerde DVT tedavisi sırasında rekürren trombozlara karşı dikkatli olunması önemli bir nokta olarak görünmektedir.

Antikoagülan tedavilerle vücut kitle indeksleri ile ilgili yapılan çalışmalar yetersizdir. BMİ yüksek olan kilolu hastalarda antikoagülan ilaç seçimi ve dozları ile ilgili literatürde bir öneri bulunmamaktadır. Tittl ve ark. [195] yapmış olduğu çalışmada BMİ ile DOAK ilaçların kullanımı karşılaştırılmış, obez hastaların daha fazla kardiyovasküler risk faktörü bulunmasına rağmen klinik sonuçlarda bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda 1.ayda trombüs yükü azalmayan DVT'li hastaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde BMİ'lerinin daha yüksek olduğu 24,0 (16,0-39,0)'e karşı 27,0 (15,0-37,0) ($p=0,02$), BMİ yüksek gruplarda daha çok DOAK kullanımının olduğu ve 3. ay Villalta skorlarının BMİ düşük olan gruplara göre benzer sonuç verdiği görüldü (Tablo 4.16, Tablo 4.24). Buradan hareketle BMİ yüksek DVT'li hastalarla karşılaştığımızda 1.ay kontrollerinde trombüs

yüklerinin mutlaka kontrol edilmesi gerektiğini ve PTS şiddetlerini azaltmak amacıyla DOAK tedavisinin yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Antikoagülan ilaçlardan beklenen etki venöz lümenin erken rekanalizasyonu olup bu durum hastaların prognozunu etkilemektedir. Rekanalizasyon ifadesi aslında tam açıklığı ifade etmekten ziyade venöz drenajın geçişine imkan veren kısmi açıklıkları da ifade etmektedir. Çalışmamızda 1.ay 3.ay ve 6.ay rekanalize akım oranları sırasıyla %68,1, %87,2 ve %92,8 olarak bulundu ve tüm segmentlerde 6.ay en yüksek açıklık olan zaman dilimi olarak göze çarpmaktadır. Park ve ark [196] yapmış olduğu çalışmada 3 aylık rekanalizasyon oranı %82 olduğu, Zhang ve ark. [197] çalışmasında ise 6 aylık rekanalizasyon oranlarının %90 üzerinde bulunduğu belirtilmiş, çalışmamız bu açıdan literatürle uyumlu verilere sahip olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada rekanalizasyon oranları ile yaş, cinsiyet gibi demografik verilerle ilişkisinin olmadığı belirtilmiş olup çalışmamızda da 1, 3 ve 6.ay açıklık oranlarının demografik verilerle anlamlı bir ilişkisi görülmemiştir.

Rekanalizasyon oranlarını etkileyen faktörlere baktığımızda ise DVT sonrası rekanalizasyon oranlarının 1.ayda Edoksaban kullanan hastalarda en yüksek, Warfarin verilen hastalarda en düşük olduğu (%79,4'e karşı %61,3)(**p=0,008**), 3.ayda ise Warfarin grubunun rekanalizasyon oranlarının önemli ölçüde artarak en yüksek oranda açıklık sağladığı (%95,3), Edoksaban grubunda ise 3.ay rekanalizasyonun diğer ilaçlara göre daha az oranda gözüktüğü (%77,6) belirlenmiş ve istatistiksel anlamlılık içermiştir (**p<0,001**). Rivaroksaban ve Warfarin'in karşılaştırıldığı Athayde Soares ve ark. [198] yapmış olduğu çalışmada 3.ay rekanalizasyon oranlarının tüm gruplarda %90,4 bulunmuştur. Bu sonuç çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olup aynı çalışmada 3.ayda Rivaroksaban grubunda %97,8 açıklık oranı belirtilmiş bu da çalışmamızdaki %88,8'lik orana göre oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Rivaroksabana yönelik yapılan çalışmanın popülasyonunun çalışmamıza göre daha dar olması ve yalnızca Rivaroksaban-Warfarin karşılaştırması yapması nedeniyle kısıtlılığın fazla olduğunu düşünüyoruz.

Bunun yanında 3.aydaki trombüs görülme oranı da Warfarin grubunda en az ortaya çıkmış (%4,7) ve anlamlık içermektedir (**p=0,001**). 6 aydan daha kısa süreli DVT tedavisi planlanıyorsa Warfarin halen etkin bir tedavi olarak yer aldığı gözlenmiştir.

6.ay rekanalize akımlar, trombüs durumları ve reflü varlıkları ilaç alt gruplarına göre incelendiğinde ise 6.ayda ilaçların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemiş(**p=0,08**), Warfarin'in 3.aydaki rekanalizasyondaki üstünlüğü giderek azalmış, DOAK grubu ilaçların 6.aydaki rekanalizasyon sonuçlarının 3.aya göre daha süperior sonuç verdiği görülmüştür. Bu nedenlerle DOAK grubu ile tedavinin 3 aydan daha uzun süreli olması kanaatindeyiz. Zhang ve ark. [197] çalışmasında 3 aydan daha az olan antikoagülan tedavi alanlarda rekanalizasyon 2.358 kat (**P<0.05**) daha az görülmüş, çalışmamızda 6.ayda tüm hastalar arasında görülen rekanalizasyon oranları 3.aydakilere göre ciddi fark içermesi nedeniyle (%87,2'ye karşı %92,8) yalnız DOAK değil antikoagülan tedavilerin en az 6 ay süreli devam etmesinin açıklığa önemli katkısı bulunabilir.

Posttrombotik sendrom (PTS) için Villalta skorlama sistemi ile hesaplamalar yapılarak, PTS ile ilaçların, biyobelirteçlerin ve PTS şiddetlerine göre dağılımlarının alt grup analizleri incelendiğinde ise; Orta-Şiddetli PTS görülme oranı 3. ayda %29,4, 6.ayda ise %52,5 olarak hesaplandı. Chitsike ve ark. [199] yaptığı çalışmada antikoagülan tedavi verilen DVT'li hastaların ortalama Villalta skorlarını $7,3\pm 2,57$ olarak hesaplamışlardır. Çalışmamızda ise ortalama Villalta skorları; 3.ay için $9,92\pm 4,89$, 6.ay için ise $11,67\pm 5,45$ hesaplandı. Brandjes ve ark. [200] yapmış olduğu randomize kontrollü çalışmada DVT geçiren hastaların %60'ında PTS insidansı olduğu belirtilmiş, Van Dongen ve ark. [201] çalışmasında bu oran %33 olarak bulunmuş, Gabriel ve ark. [202] ise %50 hastada PTS görüldüğünü ifade etmişlerdir. Bu şekilde farklı sonuçların çıkmasının nedeni; antikoagülasyonun PTS insidansı üzerindeki etkisini doğrudan değerlendiren hiçbir çalışmanın olmamasıdır[132]. Ayrıca PTS semptomlarının sınırlarının net olmaması, kesin tanı yöntemlerinin olmayışı, eldeki şiddet ölçeklerinin subjektif taraflarının güçlü olması ve ölçekler arasındaki uyum zayıf olması nedeniyle PTS şiddeti için tahmin yapmayı zorlaştırmakta olup ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Baldwin ve ark. [132] yapmış olduğu çalışmada iliofemoral bölge DVT'lerin distal DVT'lere nazaran PTS ile daha sıkı ilişkide olduğu belirtilmiş, çalışmamızda 3. ay Villalta skoru değerlerinin diz altı bölgede DVT olan grupta en düşük, iliak bölgede DVT olan hastalarda ise en yüksek olduğu görülmüş (**p<0,001**), 6. ay Villalta skorlarının İliak bölgede DVT olan grupta en yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği gözlenmiştir(**p<0,001**). Ayrıca incelemede 3. ay (**p<0,001**) ve 6. ay (**p<0,001**) Villalta

skorlarının 3. ay ve 6.ayda USG’de venöz reflü saptanan grupta daha yüksek ve literatürle uyumlu olduğu bulunmuştur.

İlaçlara göre PTS sıklığı değerlendirildiğinde ise DOAK grubu hastaların Villalta skorlarının 3.ayda Warfarin kullanan hastalara göre daha superior sonuçlar verdiği, 6.ayda DOAK grubunda da Villalta skorlarının arttığı görülmektedir.

3.ay PTS’nin prediktif özellikleri *Binary Lojistik Regresyon analizleri* ile incelendiğinde Warfarin kullanımının 3.ay PTS görülme riski ile ilişkili olduğu ve Warfarin kullanan hastalarda *orta/şiddetli* PTS ihtimalinin DOAK kullanan hastalara göre **2,04 kat** arttığı (**B=0,715 p=0,005 OR=2,04**) tespit edildi. Athayde Soares ve ark. [198] yapmış olduğu geniş çalışmada Warfarin kullanımının PTS sıklığını Rivaroksaban kullananlara göre **4.278 (p<0,001)** kat artırdığını göstermişlerdir. Burada çalışmamızın superior tarafı analizimizde yalnızca Rivaroksaban değil Edoksaban gibi önemli diğer bir DOAK grubu ilacının bulunmasıydı. Literatürde genel olarak konvansiyonel tedavilerle DOAK’lar tek başlarına karşılaştırılmış, yalnızca tek DOAK ilacın değil birden fazla DOAK’ların birleştirilerek alt grup analizleri ile karşılaştırıldığı çalışmamızdaki gibi randomize bir PTS çalışması bulunmayışı nedeniyle çalışmamızın anlamlı sonuçlar barındırdığı görülmektedir.

6.ay PTS predikasyonu için yapılan Binary Lojistik Regresyon analizlerinde ise herhangi bir prediktif değer saptanamamıştır. 3. ve 6.aydaki bu analizler sonucu DVT’li hastalara 6 aydan kısa süreli antikoagulan tedavisi verilecekse, PTS’den kaçınmak amacıyla DOAK grubunun daha üstün yarar sağlayabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın önemli bölümlerinden biri de biyokimyasal ve inflamatuvar belirteçler ile DVT tedavileri ve komplikasyonları arasındaki ilişkinin tanımlanmasıdır. Literatürde son yıllarda özellikle inflamatuvar belirteçler ile ilgili çalışmalar ortaya çıkmasına karşın, Warfarin, Rivaroksaban ve Edoksaban ilaç alt grup analizleriyle birlikte, DVT ve PTS ile ilişkilerin tanımlanabildiği bir inflamasyon belirteci çalışması henüz yoktur. Cosmi ve ark. [96] çalışmasında DVT’li kişilerin takipleri sırasında yüksek D-dimer seviyelerinin DVT nüksünü 3,32 kat artırdığını belirlemiş, Stain ve ark. [203] ise yüksek D-dimer seviyelerinin PTS gelişimini öngördüğünü göstermişlerdir. Palareti ve ark. [204] ise antikoagulan tedavi başlangıcı sonrası 1.ay yüksek D-dimer değerleri bulunan hastaların

tedavilerinin kesilmeden devam ettirilmesinin DVT ve komplikasyonlarını önlemede faydalı olduğunu göstermiştir.

Yalnızca biyokimyasal belirteçler değil inflamatuvar belirteçler de önemli çalışma konuları arasındadır. Shbaklo ve ark. [205] inflamatuvar belirteçler ile (IL-6), PTS arasında anlamlı ilişkiler bulmuştur. Ancak her inflamatuvar belirtecin de DVT tedavisi ve komplikasyonlarını tanımlamada etkinliği yoktur. Örneğin Tsai ve ark. [206] yapmış olduğu çalışmada CRP, WBC ve Fibrinojenin DVT tanımlanmasında yeri olmadığını göstermiştir. Fibrinojen değerleri bizim çalışmamızda da DVT ve PTS ile ilişkili bulunmamıştır. Bu yüzden daha spesifik biyobelirteçlerin çalışılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Sağlık sunucularına maliyeti az, hekim için değerlendirmesi kolay, hasta için nisbeten daha kolay bir test olan ‘Hemogram’ testinden önemli inflamatuvar belirteçler elde edilebilir. Farah ve ark. [207] NLR’nin akut DVT ile ilişkisini göstermiş, Ming ve ark. [208] da çalışmalarında NLR, D-dimer($p=0.002$) ve PLR($p<0.0001$)’nin DVT ile yakın bağlantısını ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda DVT nedeniyle başvuran hastaların başvuru zamanı bakılan D-dimer, NLR ve PLR değerlerinin antikoagülan tedavi sonrası anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi. Ayrıca akut-subakut DVT’lerin kronik DVT’ye göre inflamatuvar biyobelirteçleri daha fazla yükselttiği görülmüştür. Rekürren tromboz ile inflamatuvar biyobelirteçlerin anlamlı ilişkisi yoktu ancak rekanalizasyon oluşumu ile ilişkili anlamlı şu sonuçlar mevcuttu; 1.ayda rekanalizasyon görülmeyen grupta ilaç öncesi NLR($p=0,006$), ilaç sonrası 1.ay NLR($p=0,005$) ve ilaç sonrası 1.ay PLR($p<0,001$) değerlerinin anlamlı şekilde yüksek seyrettiği görülmüştür. Bu yüzden DVT’li hastaların 1.ay kontrollerinde görülecek hemogram testinde bu değerlerin yüksekliği rekanalizasyonun dikkatli takip edilmesi konusunda uyarıcı olabileceği görülmüştür. İlaç alt grubu olarak bakıldığında ise NLR değerlerinin düşmesinde Rivaroksaban’ın ($p<0,001$), PLR değerlerinin düşmesinde DOAK grubunun ($p<0,001$) anlamlı etkisi görülmüştür.

75 yaş üzeri hastalarda ise inflamatuvar belirteçlerin tepkilerinin daha az olduğu görülmüş (Tablo 4.34), inflamasyon etkinliğinin ve inflamatuvar yanıtın yaş ile azalması bunun sebebi olarak gösterilebilir. Bu yüzden yaşlı hastalarda tedavi izleminde inflamatuvar belirteçlerin yerine D-dimer daha tutarlı sonuç vereceğinden takiplerin D-dimer bazal değerleri öncülüğünde yapılması daha etkin sonuç verebileceği düşünülebilir.

DVT lokalizasyonu ile inflamatuvar biyobelirteçler arasında kontrollü çalışma bulunmamakta olup çalışmamızda Popliteal ($p=0,003$) ve Diz altı bölgede ($p=0,03$) yani Distal DVT bölgelerinde ilaç öncesi NLR değerlerinin 1.ay NLR değerlerine göre anlamlı şekilde yüksek olduğu, distal bölgenin tedavi ile inflamatuvar yanıtı daha iyi azalttığını tespit edildi. Bu nedenle etyolojide Distal DVT'si olan hastalarda NLR yani inflamatuvar belirteçler daha kuvvetli risk faktör belirteci olarak değerlendirilebilir. Ayrıca yüksek NLR değerlerine en iyi yanıt veren Rivaroksaban ($p<0,001$) grubu olduğu anlaşılmıştır (Tablo 4.32). Bu yüzden yüksek NLR değerlerine sahip Distal DVT'li hastalarda Rivaroksaban tedavisi daha etkin olabileceğini düşünmekteyiz.

PTS ile biyokimyasal ve inflamatuvar belirteçlerin ilişkisine bakıldığında önemli prediktif özellikler bulunmuştur. Antikoagülan ilaç sonrası 1. ay NLR değerlerinin 3.ay PTS ile ilişkili olduğu ve *orta/şiddetli* PTS ihtimalini **1,56 kat** artırdığı ($B=0,445$ $p=0,01$ $OR=1,56$) saptandı. PTS prediksyonu için önemli sonuçlarımızdan diğeri ise yaptığımız ROC analizinde **0,022 cut-off** değeri sonrası, 1.ay NLR değerlerinin 3.ay PTS'yi gösterme ve öngörmeye **%57,4** ve spesifitesi **%53,5** olarak görülmüştür ($AUC=0,580$, $p=0,024$). İlaç alt grup analizi ile birleştirildiğinde ise **0,271 cut-off** değeri belirlenerek, Warfarin verilen hastaların 1.ay NLR değerleri kombine edilip ROC analizi yapıldığında, bu gruptaki hastaların PTS prediksyonu açısından sensitivite **%58,5** ve spesifitesi **%62,8** olarak görülmüştür ($AUC=0,609$, $p=0,002$). Bu sonuçlar da bizlere DVT'li hastaların 1.ay kontrollerinde görülecek olan hemogram testinde NLR hesaplamalarının ilerideki PTS için önemli bir parametre olabileceğini göstermektedir. Ayrıca Warfarin tedavisi başlanan ve 1.ay NLR değeri yüksek hesaplanan hastalar için PTS açısından dikkatli olunması gerektiğine inanıyoruz. 6.ay PTS prediktif özellikleri ile ilgili analizimizde herhangi bir prediktif değer saptanmamış olup DVT nedeniyle antikoagülan ilaç verilen hastaların tedavilerinin PTS'den korunmak amacıyla en az 6 ay süreli olması gerektiğine inanıyoruz. Mcleod ve ark. [209] yapmış olduğu çalışmada belirttiği yüksek NLR düzeylerinin PTS ile ilişkili olduğu ve Warfarin kullanımının DOAK kullanımına göre PTS ile daha yüksek oranda ilişkili olduğuna yönelik sonuçlarla çalışmamızın sonuçları paralel gözükmektedir. Ancak literatürde çalışmamızdaki gibi ilaç grupları analizi ile birlikte DVT, PTS ve inflamatuvar biyobelirteçlerin prediktif özelliklerinin analiz edildiği bu kapsamda bir çalışma bulunmamakta olup karşılaştırma için daha fazla randomize kontrollü ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

PTS ile D-dimer değerleri analiz edildiğinde ise Latella ve ark. [210] çalışmasında yüksek D-dimer seviyelerini PTS ile ilişkili bulduğunu göstermiş, Roberts ve ark. [211] %51,6 olarak bulduğu PTS insidansını D-dimer değerleri ile analiz ettiğinde D-dimer değerlerinin PTS'li hastalarda daha yüksek olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada ise ilaç ncesi D-dimer değeri ile 3. ay Villalta skoru arasında pozitif zayıf bir korelasyon ilişkisinin olduğu (**p=0,02, p=0,123**) görüldü ve sonuçların bu açıdan diğer çalışmalarla uyumlu görülmüştür.

PTS ile Albumin ilişkisini incelediğimizde ise Folsom ve ark. [212] yapmış olduğu geniş ölçekli çalışmaların analizinde düşük serum 'Albumin' düzeylerinin VTE ile ilişkili olduğunu göstermiş (OR: 1.18), Omar ve ark. [107] ise düşük Albumin düzeylerinin masif PE'yi öngördüğünü göstermişlerdir. Albumin ile trombozun yakın ilişkisi negatif akut faz reaktanı olan Albuminin tromboz oluştuğundaki inflamatuvar yanıtı bağlı düzeylerinin azalması olabilir. Çalışmamızda yapılan çift yönlü korelasyon analizinde Albumin ile 3.ay (**p=0,03 p=0,120**) ve 6.ay (**p=0,02 p=0,123**) Villalta skorları arasında negatif bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarla literatürde karşılaştırılabilecek bir çalışma olmamakla birlikte Albumin düzeylerinin PTS'yi önlemede önemli olabileceğini, DVT tedavi basamaklarında Albumin lmlerinin temel basamaklardan biri olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın net klinik faydası DVT tedavilerinin dinamik bir süreçte ele alınması gerektiği, aynı zamanda yüksek sağlık giderlerine ve mükerrer hastane başvurularına neden olan komplikasyonlarının öngörülmesinde ucuz ve etkin testlerin fayda sağlayacağına inanıyoruz. Çalışmamızın retrospektif olması, hasta bazlı bazı subjektif yanlarının olması (Villalta lğinde hasta bazlı puanlamalar ve skora sistemi) en büyük kısıtlayıcı faktör olup prospektif dizaynlarla DVT ve komplikasyonlarının tedavisi için tanımlamalarda halen ikilemede kalınan noktalar ve tedavi stratejileri için fayda sağlayacağı kanaatindeyiz..

6.SONUÇ

Sonuç olarak DVT tedavisinde antikoagölasyon en temel basamak olup tedavilerin düzenli kullanılması esastır. Hastalarla birlikte bazı inflamatuvar biyobelirteçler takip edilmelidir.

DVT'li hastaların kontrollerinde fayda maliyet analizleri doğrultusunda temel RDUS ve laboratuvar değerlendirmeleri yapılmalı, öngörülmesi mümkün süreçlerde edilecek müdahale ile ilerideki multipl hastane başvurularının, artan sağlık harcamalarının ve hastaların yaşam kalitelerinin düşmesinin önüne geçilebilir.

DVT tedavisinin 6 aydan kısa olması tedavi hedeflerine ulaşılmasını engelleyebilir, Warfarin tedavisi verilen hastaların takiplerinde PTS veya rekürrens riski görülmesi halinde 3.aydan sonra DOAK grubu ilaçlara geçilmelidir.

Bulgulardan görüldüğü üzere DVT tedavisi uzun ve stabil bir tedavi yerine trombüs ve hastaların vasküler yapılarının verdiği reaksiyonlara göre (rekanalizasyon, trombüs azalması vs) dinamik şekilde olmalı, biyobelirteç sonuçlarına göre gerektiğinde tedaviler arasında geçiş yapılmalı, gerektiğinde DVT tedavisine basamaklı yaklaşım kullanılmalıdır.

Kronik DVT komplikasyonlarına gidişi azaltabileceği için sürecin tamamında hekim ve hasta işbirliğinin tam olması, hastaların ilaç kullanımlarının ve TTR gibi efektif ilaç altında geçirilen sürelerin yüksek olması gerekmektedir.

Yaşlı ve BMİ yüksek hastalarda D-dimer takipleri diğer biyobelirteçlere göre daha optimal sonuç verebilir.

DVT tedavisi verilen hastalarda PTS riski öngörüldüğünde iliak bölge gibi trombüs yükü fazla lokalizasyonlar için DOAK tedavisi tercih edilebilir.

3. ve 6.ay Villalta skorları ile albumin arasında ilişki gösterilmiş olup Albumin düşük olan hastalarda PTS riski nedeniyle temel tedavi basamaklarından birisi olabilir.

Inflamatuvar biyobelirteçler gibi maliyeti düşük uygulaması kolay testler ile takipler yapılarak PTS için önleyici stratejilerin tedaviler kadar önemli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın kısıtlılıklarını düşündüğümüzde daha çok sayıda hastayı içeren, prospektif ve çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Heit, J.A.J.N.R.C., *Epidemiology of venous thromboembolism*. 2015. **12**(8): p. 464-474.
2. Tagalakis, V., et al., *Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort*. 2013. **126**(9): p. 832. e13-832. e21.
3. Kakkos, S.K., et al., *Editor's choice–European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis*. 2021. **61**(1): p. 9-82.
4. Goldhaber, S.Z. and H.J.T.L. Bounameaux, *Pulmonary embolism and deep vein thrombosis*. 2012. **379**(9828): p. 1835-1846.
5. Kearon, C., et al., *Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. 2012. **141**(2): p. e419S-e496S.
6. Tick, L., et al., *Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis*. 2008. **6**(12): p. 2075-2081.
7. Kahn, S.R., et al., *The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association*. 2014. **130**(18): p. 1636-1661.
8. BOZKURT, A.K., *TKDCD-UVECD-FLEBOLOJİ DERNEĞİ PERİFERİK ARTER VE VEN HASTALIKLARI ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2021. VENÖZ TROMBOEMBOLİ TEDAVİSİ*, ed. A.K. BOZKURT. 2021.
9. Ortel, T.L., et al., *American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. 2020. **4**(19): p. 4693-4738.
10. Becattini, C. and G.J.J.o.t.A.C.o.C. Agnelli, *Treatment of venous thromboembolism with new anticoagulant agents*. 2016. **67**(16): p. 1941-1955.
11. Hyers, T.M.J.A.J.o.R. and C.C. Medicine, *Venous thromboembolism*. 1999. **159**(1): p. 1-14.
12. Beckman, M.G., et al., *Venous thromboembolism: a public health concern*. 2010. **38**(4): p. S495-S501.
13. Lippi, G., C. Mattiuzzi, and E.J.J.A.o.T.M. Favaloro, *e-thrombosis: epidemiology, physiopathology and rationale for preventing computer-related thrombosis*. 2018. **6**(17).
14. Stoneham, S.M., et al., *Thrombotic risk in COVID-19: a case series and case-control study*. 2020. **20**(4): p. e76.
15. Adil POLAT, H.T.A., Cengiz KÖKSAL, A. Kürşat BOZKURT, *DAMAR*, in *DAMAR*, A.K. BOZKURT, Editor. 2019. p. 576-688.
16. Søgaaard, K.K., et al., *30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study*. 2014. **130**(10): p. 829-836.
17. Kyrle, P.A. and S.J.T.L. Eichinger, *Deep vein thrombosis*. 2005. **365**(9465): p. 1163-1174.
18. Moheimani, F. and D.E.J.I.S.R.N. Jackson, *Venous thromboembolism: classification, risk factors, diagnosis, and management*. 2011. **2011**.
19. Fowkes, F.J.I., et al., *Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review*. 2003. **25** 1: p. 1-5.
20. Næss, I.A., et al., *Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study*. 2007. **5**(4): p. 692-699.
21. Heit, J.A., et al., *Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study*. 1999. **159**(5): p. 445-453.
22. Faria, C., et al., *Deep venous thrombosis of lower limbs in adolescents: a study in a tertiary hospital*. 2021. **33**(2).
23. Spencer, F.A., et al., *The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism*. 2006. **21**(7): p. 722-727.
24. McLendon, K., et al., *Deep venous thrombosis risk factors*. 2017.

25. Ocak, G., et al., *Risk of venous thrombosis in patients with major illnesses: results from the MEGA study*. 2013. **11**(1): p. 116-123.
26. Motykie, G.D., et al., *A guide to venous thromboembolism risk factor assessment*. 2000. **9**(3): p. 253-262.
27. Kitahara, C.M., et al., *Association between class III obesity (BMI of 40–59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies*. 2014. **11**(7): p. e1001673.
28. Abdollahi, M., et al., *Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use*. 2003. **89**(03): p. 493-498.
29. Rosito, G.A., et al., *Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study*. 2004. **91**(04): p. 683-689.
30. Reitsma, P.H., et al., *Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism*. 2012. **32**(3): p. 563-568.
31. Gensini, G.F., et al. *Identification of candidates for prevention of venous thromboembolism*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1997. Copyright© 1997 by Thieme Medical Publishers, Inc.
32. Nurmohamed, M.T., et al., *Physiological changes due to age*. 1994. **5**(1): p. 20-33.
33. Hirsh, J., E. Genton, and R. Hull, *Venous thromboembolism*. 1981: Grune & Stratton.
34. Pesavento, R. and P.J.E.R.o.C.T. Prandoni, *Prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome and of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. 2015. **13**(2): p. 193-207.
35. Prandoni, P., et al., *The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis*. 1996. **125**(1): p. 1-7.
36. Mackman, N.J.T.J.o.c.i., *New insights into the mechanisms of venous thrombosis*. 2012. **122**(7): p. 2331-2336.
37. Beasley, R., P. Heuser, and N.J.T.N.Z.M.J. Raymond, *SIT (seated immobility thromboembolism) syndrome: a 21st century lifestyle hazard*. 2005. **118**(1212).
38. Organization, W.H., *Public health implications of excessive use of the internet, computers, smartphones and similar electronic devices: Meeting report, Main Meeting Hall, Foundation for Promotion of Cancer Research, National Cancer Research Centre, Tokyo, Japan, 27-29 August 2014*. 2015: World Health Organization.
39. Demirci, U., et al., *Increased Risk of e-Thrombosis in e-Life Era*. 2021. **27**: p. 10760296211028282.
40. Rodzynek, J.-J., et al., *Incidence of pre-operative deep venous thrombosis in abdominal surgery*. 1984. **71**(9): p. 731-732.
41. White, R.H., et al., *Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty*. 1998. **158**(14): p. 1525-1531.
42. Motykie, G.D., et al., *A Guide to Venous Thromboembolism Risk Factor Assessment*. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2000. **9**(3): p. 253-262.
43. Rosendaal, F., et al., *Estrogens, progestogens and thrombosis*. 2003. **1**(7): p. 1371-1380.
44. Høibraaten, E., et al., *Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy*. 2000. **84**(12): p. 961-967.
45. Greer, I.A.J.B.P. and R.C. Haematology, *Prevention of venous thromboembolism in pregnancy*. 2003. **16**(2): p. 261-278.
46. Rosendaal, F.J.T. and haemostasis, *Risk factors for venous thrombotic disease*. 1999. **82**(08): p. 610-619.
47. Simmons, J. and J.-F.J.C.o.i.a. Pittet, *The coagulopathy of acute sepsis*. 2015. **28**(2): p. 227.
48. Chen, N., et al., *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. 2020. **395**(10223): p. 507-513.
49. Organization, W.H., *Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020*. 2020, World Health Organization.

50. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. 2020. **395**(10229): p. 1054-1062.
51. Tang, N., et al., *Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy*. 2020. **18**(5): p. 1094-1099.
52. Shackford, S.R., et al., *The epidemiology of traumatic death: a population-based analysis*. 1993. **128**(5): p. 571-575.
53. Geerts, W.H., et al., *A prospective study of venous thromboembolism after major trauma*. 1994. **331**(24): p. 1601-1606.
54. White, R.H., et al., *Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures*. 2003. **90**(09): p. 446-455.
55. Skillman, J.J., et al., *Simultaneous occurrence of superficial and deep thrombophlebitis in the lower extremity*. 1990. **11**(6): p. 818-824.
56. Jorgensen, J., et al., *The incidence of deep venous thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the lower limbs*. 1993. **18**(1): p. 70-73.
57. Leon, L., et al., *Clinical significance of superficial vein thrombosis*. 2005. **29**(1): p. 10-17.
58. Prescott, R., et al., *Smoking and risk factors in deep vein thrombosis*. 1978. **40**(04): p. 128-133.
59. Hansson, P.-O., et al., *Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: the study of men born in 1913*. 1999. **159**(16): p. 1886-1890.
60. Tapson, V.F.J.P.o.t.A.T.S., *The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease*. 2005. **2**(1): p. 71-77.
61. Poort, S.R., et al., *A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis*. 1996.
62. Hughes, J.R. and J.A.J.T.r. Davies, *Anticardiolipin antibodies in clinical conditions associated with a risk of thrombotic events*. 1998. **89**(3): p. 101-106.
63. Palta, S., R. Saroa, and A.J.I.j.o.a. Palta, *Overview of the coagulation system*. 2014. **58**(5): p. 515.
64. Lane, D.A., H. Philippou, and J.A.J.B. Huntington, *Directing thrombin*. 2005. **106**(8): p. 2605-2612.
65. Martinelli, I., P. Bucciarelli, and P.M.J.C.c.m. Mannucci, *Thrombotic risk factors: basic pathophysiology*. 2010. **38**: p. S3-S9.
66. Seligsohn, U. and A.J.N.E.J.o.M. Lubetsky, *Genetic susceptibility to venous thrombosis*. 2001. **344**(16): p. 1222-1231.
67. Eby, C.S.J.H.o.c.o.N.A., *A review of the hypercoagulable state*. 1993. **7**(6): p. 1121-1142.
68. Rees, D.C., M. Cox, and J.B.J.L. Clegg, *World distribution of factor V Leiden*. 1995. **346**(8983): p. 1133-1134.
69. Shaheen, K., et al., *Factor V Leiden: how great is the risk of venous thromboembolism*. 2012. **79**(4): p. 265-272.
70. van Mens, T.E., et al., *Evolution of factor V Leiden*. 2013. **110**(07): p. 23-30.
71. Price, D.T. and P.M.J.A.o.I.M. Ridker, *Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective*. 1997. **127**(10): p. 895-903.
72. Dahlback, B., *Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism*. 1995.
73. Wu, O., et al., *ABO (H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis*. 2008. **6**(1): p. 62-69.
74. Kushner, A., D. West, and L.S. Pillarisetty, *Virchow triad*. 2019.
75. López, J.A. and J.J.T.r. Chen, *Pathophysiology of venous thrombosis*. 2009. **123**: p. S30-S34.
76. Engbers, M., et al., *The contribution of immobility risk factors to the incidence of venous thrombosis in an older population*. 2014. **12**(3): p. 290-296.
77. Thornton, P., et al., *Coagulation in pregnancy*. 2010. **24**(3): p. 339-352.

78. Ethem, Ü.J.T.C.D.Y.O.D.N., *HEMOSTAZ, KANAMA, ve TRANSFÜZYON*. 2018: p. 54.
79. Nieswandt, B. and S.P.J.B. Watson, *Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor?* 2003. **102**(2): p. 449-461.
80. Tutar, E., G. Tokuç, and S. Öktem, *Hemostaz*. 2000.
81. Johari, V. and C.J.D.-a.-m. Loke, *Brief overview of the coagulation cascade*. 2012. **58**(8): p. 421-423.
82. Gezer, D.S., *Koagülasyon testlerinin klinikte kullanımı*. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ-HEMATOLOG 2:2, 2012. **2**: p. 4-5.
83. Kahn, S.R.J.A.o.i.m., *The clinical diagnosis of deep venous thrombosis: integrating incidence, risk factors, and symptoms and signs*. 1998. **158**(21): p. 2315-2323.
84. Kearon, C.J.C., *Natural history of venous thromboembolism*. 2003. **107**(23_suppl_1): p. I-22-I-30.
85. Ye, F., et al., *Venothromboembolic signs and medical eponyms: part I*. 2019. **182**: p. 194-204.
86. Modi, S., et al., *Wells criteria for DVT is a reliable clinical tool to assess the risk of deep venous thrombosis in trauma patients*. 2016. **11**(1): p. 1-6.
87. Silveira, P.C., et al., *Performance of Wells score for deep vein thrombosis in the inpatient setting*. 2015. **175**(7): p. 1112-1117.
88. Engelberger, R.P., et al., *Comparison of the diagnostic performance of the original and modified Wells score in inpatients and outpatients with suspected deep vein thrombosis*. 2011. **127**(6): p. 535-539.
89. Anderson, D., et al., *Combined use of clinical assessment and D-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study)*. 2003. **1**(4): p. 645-651.
90. Subramaniam, R.M., et al., *Diagnosis of lower limb deep venous thrombosis in emergency department patients: performance of Hamilton and modified Wells scores*. 2006. **48**(6): p. 678-685.
91. Anghel, L., et al., *From classical laboratory parameters to novel biomarkers for the diagnosis of venous thrombosis*. 2020. **21**(6): p. 1920.
92. Rioldino, S., et al., *Predicting VTE in cancer patients: candidate biomarkers and risk assessment models*. 2019. **11**(1): p. 95.
93. Linkins, L.A. and S.J.I.J.o.L.H. Takach Lapner, *Review of D-dimer testing: good, Bad, and Ugly*. 2017. **39**: p. 98-103.
94. Haase, C., et al., *Age-and sex-dependent reference intervals for D-dimer: evidence for a marked increase by age*. 2013. **132**(6): p. 676-680.
95. Marín-Romero, S., et al., *Risk of recurrence after withdrawal of anticoagulation in patients with unprovoked venous thromboembolism: External validation of the Vienna nomogram and the Dash prediction score*. 2019. **55**(12): p. 619-626.
96. Cosmi, B., et al., *D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis*. 2005. **94**(11): p. 969-974.
97. Kaczyńska, A., et al., *Elevated D-dimer concentration identifies patients with incomplete recanalization of pulmonary artery thromboemboli despite 6 months anticoagulation after the first episode of acute pulmonary embolism*. 2008. **122**(1): p. 21-25.
98. Schaefer, J.K., et al., *New biomarkers and imaging approaches for the diagnosis of deep venous thrombosis*. 2017. **24**(3): p. 274-281.
99. Rectenwald, J.E., et al., *D-Dimer, P-Selectin, and microparticles: novel markers to predict deep venous thrombosis*. 2005. **94**(12): p. 1312-1317.
100. Papalambros, E., et al., *P-selectin and antibodies against heparin-platelet factor 4 in patients with venous or arterial diseases after a 7-day heparin treatment*. 2004. **199**(1): p. 69-77.

101. Ramacciotti, E., et al., *Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis*. 2011. **17**(4): p. 425-431.
102. Coleman, D.M. and T.W.J.E.o.o.m.d. Wakefield, *Biomarkers for the diagnosis of deep vein thrombosis*. 2012. **6**(4): p. 253-257.
103. Campello, E., et al., *Microparticles as biomarkers of venous thromboembolic events*. 2016. **10**(7): p. 743-755.
104. Geddings, J.E. and N.J.B. Mackman, *The Journal of the American Society of Hematology, Tumor-derived tissue factor-positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients*. 2013. **122**(11): p. 1873-1880.
105. Schutgens, R.E., et al., *The role of fibrin monomers in optimizing the diagnostic work-up of deep vein thrombosis*. 2007. **97**(05): p. 807-813.
106. Kyrle, P.A., et al., *High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism*. 2000. **343**(7): p. 457-462.
107. Omar, H.R., et al., *Association of serum albumin and severity of pulmonary embolism*. 2020. **56**(1): p. 26.
108. Weitzmann, M.N.J.C.o.i.e., *diabetes, and obesity, T-cells and B-cells in osteoporosis*. 2014. **21**(6): p. 461.
109. Kuplay, H., et al., *The neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio correlate with thrombus burden in deep venous thrombosis*. 2020. **8**(3): p. 360-364.
110. Telo, S., et al., *The relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity in acute pulmonary embolism*. 2019. **38**(1): p. 4-9.
111. Melinte, R.M., et al., *Inflammatory Biomarkers as Prognostic Factors of Acute Deep Vein Thrombosis Following the Total Knee Arthroplasty*. 2022. **58**(10): p. 1502.
112. Gaitini, D.J.J.o.C.U., *Current approaches and controversial issues in the diagnosis of deep vein thrombosis via duplex Doppler ultrasound*. 2006. **34**(6): p. 289-297.
113. Khaladkar, S.M., et al., *Deep vein thrombosis of the lower limbs: a retrospective analysis of doppler ultrasound findings*. 2014. **7**(5): p. 612.
114. Tapson, V., et al., *The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society*. 1999. **160**(3): p. 1043-1066.
115. Obi, A.T., J. Knepper, and T.W. Wakefield, *Acute Deep Venous Thrombosis: Epidemiology and Natural History*. 2020, Elsevier.
116. Kearon, C., et al., *Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis*. 1998. **128**(8): p. 663-677.
117. Cogo, A., et al., *Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis: implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound*. 1993. **153**(24): p. 2777-2780.
118. Lagerstedt, C., et al., *Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis*. 1985. **326**(8454): p. 515-518.
119. Wakefield, T.W., et al., *Mechanisms of venous thrombosis and resolution*. 2008. **28**(3): p. 387-391.
120. Ježovnik, M. and P. Poredoš. *Factors influencing the recanalization rate of deep venous thrombosis*. in *21st EUROCHAP-IUA European Chapter Congress of the International Union of Angiology*. 2013.
121. Van Aken, B.E., P.H. Reitsma, and F.R.J.B.j.o.h. Rosendaal, *Interleukin 8 and venous thrombosis: evidence for a role of inflammation in thrombosis*. 2002. **116**(1): p. 173-177.
122. Esmon, C.J.J.o.T. and haemostasis, *Inflammation and thrombosis*. 2003. **1**(7): p. 1343-1348.
123. Puskas, A., et al., *Spontaneous recanalization in deep venous thrombosis: a prospective duplex ultrasound study*. 2007. **26**(1): p. 53-63.
124. Markel, A., et al., *Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombus extension*. 2003. **22**(4): p. 376-82.

125. Goldhaber, S.Z., et al., *Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep venous thrombosis*. 1984. **76**(3): p. 393-397.
126. Line, B.R. *Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis*. in *Seminars in nuclear medicine*. 2001. Elsevier.
127. Piovella, F., et al., *Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis*. 2002. **87**(5): p. 515-522.
128. Prandoni, P., et al., *Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism*. 2002. **137**(12): p. 955-960.
129. Anderson Jr, F.A. and H.B.J.J.o.v.s. Wheeler, *Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey*. 1992. **16**(5): p. 707-714.
130. Eklof, B., et al., *Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document*. 2009. **49**(2): p. 498-501.
131. **BOZKURT, A.K.**, *TKDCD-UVECD-FLEBOLOJİ DERNEĞİ PERİFERİK ARTER VE VEN HASTALIKLARI ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2021*. POSTTROMBOTİK SENDROM, ed. S. DOGANCI. 2021.
132. Baldwin, M., et al., *Post-thrombotic syndrome: a clinical review*. 2013. **11**(5): p. 795-805.
133. Meissner, M.H., et al., *Deep venous insufficiency: the relationship between lysis and subsequent reflux*. 1993. **18**(4): p. 596-608.
134. O'Shaughnessy, A.M. and D.E.J.J.o.v.s. FitzGerald, *The patterns and distribution of residual abnormalities between the individual proximal venous segments after an acute deep vein thrombosis*. 2001. **33**(2): p. 379-384.
135. Kahn, S.R., et al., *Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization*. 2009. **7**(5): p. 879-883.
136. Schulman, S., et al., *Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months*. 2006. **4**(4): p. 734-742.
137. Kachroo, S., et al., *Quality of life and economic costs associated with postthrombotic syndrome*. 2012. **69**(7): p. 567-572.
138. MacDougall, D.A., et al., *Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome*. 2006, Oxford University Press.
139. Kahn, S.R., et al., *Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis*. 2008. **149**(10): p. 698-707.
140. Kahn, S.R.J.H., the American Society of Hematology Education Program Book, *The post-thrombotic syndrome*. 2016. **2016**(1): p. 413-418.
141. Bernardi, E. and P.J.C.o.i.p.m. Prandoni, *The post-thrombotic syndrome*. 2000. **6**(4): p. 335-342.
142. Holmström, M., et al., *Long-term clinical follow-up in 265 patients with deep venous thrombosis initially treated with either unfractionated heparin or dalteparin: a retrospective analysis*. 1999. **82**(10): p. 1222-1226.
143. Raskob, G.E. and R.D.J.C.t. Hull, *Venous thrombosis*. 2019: p. 59-90.
144. MOSER, K.M. and J.R.J.A.o.i.m. LeMOINE, *Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis?* 1981. **94**(4_Part_1): p. 439-444.
145. Carson, J.L., et al., *The clinical course of pulmonary embolism*. 1992. **326**(19): p. 1240-1245.
146. ÇİLİNGİR MERMİT, B. and H.J.V.T.D. GÜNBATAR, *Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon*. 2016. **23**(1): p. 125-131.
147. Golbasi, Z.J.T.A.J.o.C., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnosis, medical therapy and monitoring/Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon: tanisi, tibbi tedavisi ve takibi*. 2010. **10**(2): p. S56-S56.
148. Pengo, V., et al., *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism*. 2004. **350**(22): p. 2257-2264.

149. Klepetko, W., et al., *Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension*. 2004. **43**(12S): p. S73-S80.
150. Jamieson, S.W., et al., *Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases*. 2003. **76**(5): p. 1457-1464.
151. Hoeper, M.M., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. 2006. **113**(16): p. 2011-2020.
152. Chinsakchai, K., et al., *Trends in management of phlegmasia cerulea dolens*. 2011. **45**(1): p. 5-14.
153. Sarwar, S., S. Narra, and A.J.T.H.I.J. Munir, *Phlegmasia cerulea dolens*. 2009. **36**(1): p. 76.
154. Bhatt, S., C. Wehbe, and V.S.J.J.o.C.U. Dogra, *Phlegmasia cerulea dolens*. 2007. **35**(7): p. 401-404.
155. Baker, W. and S.J.E. Kim, Texas, *Risking Life and Limb: Management of Phlegmasia Alba and Cerulea Dolens*. 2015.
156. Mumoli, N., et al., *Phlegmasia cerulea dolens*. 2012. **125**(8): p. 1056-1057.
157. Streiff, M.B., et al., *Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. 2016. **41**(1): p. 32-67.
158. Barritt, D. and S.J.T.L. Jordan, *Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial*. 1960. **275**(7138): p. 1309-1312.
159. East, A.T. and T.W. Wakefield. *What is the optimal duration of treatment for DVT? An update on evidence-based medicine of treatment for DVT*. in *Seminars in vascular surgery*. 2010. Elsevier.
160. Linhardt, R.J.J.J.o.m.c., *2003 Claude S. Hudson Award address in carbohydrate chemistry. Heparin: structure and activity*. 2003. **46**(13): p. 2551-2564.
161. Linhardt, R.J. and J.J.C.o.i.p. Liu, *Synthetic heparin*. 2012. **12**(2): p. 217.
162. Töbü, M.J.İ.B.K., İzmir, *Antikoagulan tedavi*. 2006.
163. Garcia, D.A., et al., *Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. 2012. **141**(2): p. e24S-e43S.
164. Onishi, A., et al., *Heparin and anticoagulation*. 2016. **21**(7): p. 1372-1392.
165. Singer, D.E., et al., *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. 2004. **126**(3): p. 429S-456S.
166. Kubitza, D., et al., *Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects*. 2008. **24**(10): p. 2757-2765.
167. D Douketis, J.J.C.p.d., *Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management*. 2010. **16**(31): p. 3436-3441.
168. Harter, K., M. Levine, and S.O.J.W.J.o.E.M. Henderson, *Anticoagulation drug therapy: a review*. 2015. **16**(1): p. 11.
169. Gresham, C., M. Levine, and A.-M.J.J.o.M.T. Ruha, *Case files of the Medical Toxicology Fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: a non-warfarin anticoagulant overdose*. 2009. **5**(4): p. 242.
170. Cohen, A.T., R.J.B.C. Bauersachs, and Fibrinolysis, *Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trial programme*. 2019. **30**(3): p. 85.
171. Bratsos, S.J.C., *Pharmacokinetic properties of rivaroxaban in healthy human subjects*. 2019. **11**(8).
172. Eriksson, B.I., D.J. Quinlan, and J.I.J.C.p. Weitz, *Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development*. 2009. **48**(1): p. 1-22.
173. Cesarman-Maus, G. and K.A.J.B.j.o.h. Hajjar, *Molecular mechanisms of fibrinolysis*. 2005. **129**(3): p. 307-321.
174. ten Cate-Hoek, A.J.J.T.L., *Elastic compression stockings—is there any benefit?* 2014. **383**(9920): p. 851-853.

175. Prandoni, P., et al., *Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial*. 2004. **141**(4): p. 249-256.
176. Galanaud, J.P., et al., *Compression stockings to prevent postthrombotic syndrome: literature overview and presentation of the CELEST trial*. 2020. **4**(8): p. 1239-1250.
177. ATAY, H.T., Ömer Tanyeli, Barış Akça, İzzet Emir, in *PIHTI*, H.T. AKAY, Editor. 2021. p. 359-378.
178. Kearon, C., et al., *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. 2008. **133**(6): p. 454S-545S.
179. Silverstein, M.D., et al., *Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study*. 1998. **158**(6): p. 585-593.
180. Wells, P.S., et al., *Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection*. 1998. **158**(16): p. 1809-1812.
181. Ageno, W., et al., *Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis*. 2008. **117**(1): p. 93-102.
182. Piazza, G., et al., *Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus*. 2012. **125**(7): p. 709-716.
183. Agnelli, G., et al., *Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism*. 2013. **369**: p. 799-808.
184. Kreidy, R., N.J.V.H. Irani-Hakime, and R. Management, *Is thrombophilia a major risk factor for deep vein thrombosis of the lower extremities among Lebanese patients?* 2009. **5**: p. 627.
185. Derneği, T.T., *PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU*.
186. Ageno, W., et al., *Provoked versus unprovoked venous thromboembolism: Findings from GARFIELD-VTE*. 2021. **5**(2): p. 326-341.
187. Suh, Y.J., et al., *Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. 2021.
188. Med, H.-V.I.J.N.E.J., *Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism*. 2013. **369**: p. 1406-1415.
189. Medicine, E.I.J.N.E.J.o., *Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism*. 2010. **363**(26): p. 2499-2510.
190. Agnelli, G., et al., *Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis*. 2001. **345**(3): p. 165-169.
191. Labropoulos, N., J. Jen, and H.J.J.o.V.S. Jen, *Recurrent deep vein thrombosis: long-term incidence and natural history*. 2010. **52**(5): p. 1420-1421.
192. Prandoni, P., 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*. 2007. **92**(2): p. 199-205.
193. Schulman, S., et al., *A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism*. 1995. **332**(25): p. 1661-1665.
194. Eischer, L., S. Eichinger, and P.A.J.M. Kyrle, *Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study*. 2009. **88**(6): p. 366-370.
195. Tittl, L., et al., *Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care-Results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119)*. 2018. **262**: p. 85-91.
196. Park, Y.J., et al., *Risk factors for delayed recanalization of calf vein thrombosis*. 2012. **82**(5): p. 306-311.
197. Zhang, C., et al., *Short-term anticoagulant therapy and thrombus location are independent risk factors for delayed recanalization of deep vein thrombosis*. 2016. **22**: p. 219.
198. de Athayde Soares, R., et al., *Comparison of the recanalization rate and postthrombotic syndrome in patients with deep venous thrombosis treated with rivaroxaban or warfarin*. 2019. **166**(6): p. 1076-1083.

199. Chitsike, R., et al., *Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the REVERSE study*. 2012. **10**(10): p. 2039-2044.
200. Brandjes, D.P., et al., *Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis*. 1997. **349**(9054): p. 759-762.
201. Van Dongen, C., et al., *Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome*. 2005. **3**(5): p. 939-942.
202. Gabriel, F., et al., *Incidence of post-thrombotic syndrome and its association with various risk factors in a cohort of Spanish patients after one year of follow-up following acute deep venous thrombosis*. 2004. **92**(08): p. 328-336.
203. Stain, M., et al., *The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease*. 2005. **3**(12): p. 2671-2676.
204. Palareti, G., et al., *D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy*. 2006. **355**(17): p. 1780-1789.
205. Shbaklo, H., et al., *Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome*. 2009. **101**(03): p. 505-512.
206. Tsai, A.W., et al., *Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE)*. 2002. **113**(8): p. 636-642.
207. Farah, R., et al., *The role of neutrophil-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in detecting patients with acute venous thromboembolism*. 2020. **34**(1): p. e23010.
208. Ming, L., et al., *Platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet indices in patients with acute deep vein thrombosis*. 2018.
209. McLeod, B., et al., *Overall Hemostatic Potential Assay Detects Risk of Progression to Post-Thrombotic Syndrome in Anticoagulated Patients Following Deep Vein Thrombosis*. 2022. **12**(12): p. 3165.
210. Latella, J., et al., *Relation between D-dimer level, venous valvular reflux and the development of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis*. 2010. **8**(10): p. 2169-2175.
211. Roberts, L.N., et al., *Relationship between development of post-thrombotic syndrome and serial ultrasound, D-dimer, and factor VIII activity after a first deep venous thrombosis*. 2016. **4**(1): p. 28-35.
212. Folsom, A.R., et al., *Serum albumin and risk of venous thromboembolism*. 2010. **104**(07): p. 100-104.

8. ETİK KURUL ONAYI

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 159

Toplantı Tarihi: 09 Eylül 2022

Karar Sayısı:2022/3933:(10969)N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Cerrahil Tıp Bilimleri Bölümü Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Yüksel DERELİ'nin "**Venöz Tromboembolizmde; Edoksaban, Rivaroksaban Ve Warfarinin Rekürren Tromboz, Rekanalize Akım Ve Post Trombotik Sendroma Etkilerinin Karşılaştırılması**" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 04.08.2022 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Arş. Gör. Dr. Volkan Burak TABAN'ın retrospektif uzmanlık tez çalışmasının N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Cerrahil Tıp Bilimleri Bölümü Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Yüksel DERELİ'nin sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izinlerin alınması ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Yüksel DERELİ

Yardımcı Araştırmacı: Arş. Gör. Dr. Volkan Burak TABAN

ASLI GİBİDİR

09.09.2022



Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU

İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı