

## VENÖZ TROMBOEMBOLİZM PROFİLAKSİSİ

### GİRİŞ

Venöz tromboembolizmin (VTE) nedeni, çoğunlukla bacak derin venlerinde oluşan trombüslere bağlıdır. Bu trombüslere bir kısmı koparak dolaşım yolu ile akciğerlere gelir ve pulmoner tromboembolizme yol açar. Hastanede yatmakta olan hastaların tümünde en az bir, yaklaşık %40'ında ise, üç ya da daha fazla sayıda venöz tromboembolizm riski bulunur. Bu nedenle VTE, önlem alınmazsa, hastane morbidite ve mortalitesinin en önemli nedenidir (1-4). Hastalığın kendisinin olduğu kadar, erken ve geç komplikasyonlarının da tanısı ve tedavisi güçtür. Ayrıca, yüksek maliyete neden olurlar (5). Derin ven trombozunun (DVT) komplikasyonu olan post-trombotik sendrom (PTS), kronik venöz yetersizlik nedeniyle oluşur ve olguların %25-65'inde, farklı ağırlıkta olmak üzere, görülür (6,7). Pulmoner tromboembolizmin geç komplikasyonu ise kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyondur (KTEPH). Bu durumda hastanın yaşam kalitesi ileri derecede bozulur. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonun (KTEPH), tedavisi güç ve tedavi maliyeti yüksektir (bakınız; KTEPH).

Venöz tromboembolizm; mortalite, morbidite ve sağlık harcaması yüksek olan, ancak önlenebilir bir hastalıktır.

Hastanede yatmakta olan hastalarda, VTE oluşmasını kolaylaştıran bazı medikal hastalıklar ve cerrahi girişimler tanımlanmıştır. Bunların yanı sıra, hastanın kendisine ait (yaş, kilo, sigara, genetik trombofililer, VTE öyküsü gibi) tanımlanmış ek klinik riskleri Tablo 1'de gösterilmiştir (8). Bu riskleri taşıyan hastalarda, VTE oluşmadan, mekanik ya da farmakolojik yöntemlerle yapılan koruyucu tedaviye tromboprofilaksi (*birincil koruma*) denir. Koruyucu etkisi kanıtlanmış olmasına karşın tromboprofilaksi (TP) dünyada ve ülkemizde ne yazık ki çoğunlukla ihmal edilmektedir. Günümüzde, VTE için orta-yüksek düzeyde risk taşıyan hastaların bile, dünya genelinde %50'si, Türkiye'de ise %61'i optimal TP'den yoksun bırakılmaktadırlar (9-11).

Bu olumsuz durumun aşılması için, hastanede yatmakta olan tüm immobil hastalar, VTE riski açısından değerlendirilmeli ve kontraindikasyon yoksa, özellikle riskin yüksek olduğu, hastalara TP yapılmalıdır (Tablo 2, 3).

**Tablo 1.** Venöz tromboembolizm risk faktörleri

- Aktif kanser ya da kanser tedavisi uygulanıyor olmak
- 60 yaş ve üstünde olmak
- Yoğun bakım hastası olmak
- Dehidratasyon
- Bilinen trombofilik hastalık
- Obezite (vücut kitle indeksinin  $>30 \text{ kg/m}^2$ )
- Hastada ya da birinci dereceden yakınında geçirilmiş VTE öyküsünün olması
- Hormon replasman tedavisi alıyor olmak
- Östrojen içeren doğum kontrol ilacı kullanıyor olmak
- Flebitli variköz venlerin bulunması
- Bir ya da daha fazla önemli komorbiditenin bulunması (kronik kalp hastalığı; metabolik, endokrin ya da solunumsal hastalıklar; akut infeksiyonlar; inflamatuvar hastalıklar)
- Hamilelik ya da 6 hafta içinde doğum yapmış olmak
- Ortopedik cerrahi (total kalça protezi, total diz protezi ve kalça kırığı hastaları) varlığı
- Non-ortopedik cerrahi (genel cerrahi, abdominal, jinekolojik, toraks, ürogenital, travma ve kanser cerrahisi) hastası olmak.

**Tablo 2.** Kanama riskini arttıran klinik durumlar

- Aktif kanama
- Akut inme
- Trombositopeni ( $<75.000/\text{mm}^3$ )
- Edinsel kanama diyatezi varlığı [akut karaciğer yetersizliği (INR  $>1.5$ ), böbrek yetersizliği (GFR  $<30 \text{ mL/dk/m}^2$ )]
- Tedavisiz kalıtsal kanama diyatezinin olması (hemofili, von Willebrand hastalığı...)
- Eşzamanlı oral antikoagulan kullanımı
- Son 4 saat içinde yapılmış lomber ponksiyon, epidural / spinal anestezi
- Gelecek 12 saat içinde yapılacak olan lomber ponksiyon, epidural / spinal anestezi
- Kontrolsüz sistemik hipertansiyon (230/120 mmHg ve üstü)

*İmmobilizasyon*, en az 3 gün süre ile yatağa bağımlık, ya da zamanının büyük bir kısmını, yatarak ya da oturarak geçirmek durumunda olmak olarak tanımlanır (12). Farmakolojik TP yapılacak olan hastalar, TP başlamadan önce özellikle, kanama riski açısından da değerlendirilmelidir. Hasta ister medikal, ister cerrahi hastası olsun TP sırasında kanama riskini arttıracak klinik durumlar olabilir (Tablo 2) (8,13). Ayrıca ileri yaş (>75), aktif kanser ve TP süresinin uzaması kanama riskini artıran önemli nedenlerdir (14-17). Tablo 2'de gösterilmiş olan risklerden birini taşıyan hastada, TP farmakolojik ajanlarla yapılmamalı, mekanik yöntemlere başvurulmalıdır. Ancak mekanik yöntemlerin yetersiz kaldığı, ya da kalacağı düşünülen hastalarda, VTE riski ve kanama riski birlikte değerlendirilerek, yöneme karar verilmelidir.

Venöz tromboembolizm riskini azaltmak için yapılan TP'nin yanı sıra, yatan hastaların yeterli hidrasyonunu sağlamak, mümkün olduğunca erken ayağa kaldırmak gerekir. Aspirin ya da diğer antitrombosit ilaçlara güvenerek TP ihmal edilmemelidir (8). Ayrıca tedaviye başlamadan önce hastalara, taşımakta oldukları VTE riskleri ve uygulanan TP'nin, istenmeyen olası sonuçları konusunda bilgi verilmelidir. VTE profilaksisinde izlenmesi gereken yol haritası Tablo 3'te gösterilmiştir.

### VTE Tromboprofilaksi Stratejileri

Profilaksi yönteminin seçiminde, VTE risk düzeyi, hastanın klinik koşulları, kanama riski, seçilecek yöntemin komplikasyonları, hastanın tercihi ve hastanın yöneme uyumu dikkate alınmalıdır. Yatan hastada TP, non-farmakolojik yöntemler kullanılarak (*mekanik Profilaksi*) ya da antikoagülan ilaçlarla (*farmakolojik Profilaksi*) yapılır.

### Mekanik Tromboprofilaksi

Mekanik yöntemler; farmakolojik TP'nin kontrindike olduğu veya aktif kanaması olan ya da kanama riski yüksek hastalarda tercih edilmelidir. Koruyucu etkiyi artırmak amacıyla farmakolojik profilaksi ile birlikte de uygulanabilir (18-20). Bu amaçla *basınçlı elastik çoraplar* (diz ve uyluk boyu) ve aralıklı pnömatik kompresyon cihazları kullanılır. Bu cihazlar kanı, yüzeysel venlerden derin venlere yönlendirerek, derin venlerdeki kan hacmini ve akım hızını artırmak yolu ile venöz stazı azaltırlar (21). Bu yöntemler asemptomatik DVT oluşmasını %50-60 oranında azaltır. Fakat PTE

oluşmasını önlemede bu oranda başarılı değildir. Mekanik yöntemlerin, hastanın hareketlerini kısıtlamak ve yaşam konforunu bozmak, cilt sorunları oluşturmak gibi sakıncaları vardır (21-23). Bu nedenle yöntem seçiminde hasta uyumu dikkate alınmalı, hastalar yeterince bilgilendirilmeli ve kullanım konusunda eğitilmelidirler.

### Basınçlı Elastik Çoraplar

Basınçlı çorapların uygulanmasında izlenecek yol:

- Hastanın bacak boyu ölçülerek, bacak boyutuna uygun çorap seçilmeli,
- Baldıra 14-15 mmHg basınç uygulayan çoraplar tercih edilmeli,
- Hastalar tamamen mobilize oluncaya kadar çorapları gündüz ve gece sürekli takmalı,
- Elastik çoraplar temizlik ve cildin incelenmesi amacı ile, her gün çıkartılıp takılmalı. Topuk ve kemiklere gelen bölgeler özellikle incelenmeli. Cilt sorunu olanlarda bu kontrol daha sık yapılmalı.
- Uyum göstermeyen, rahatsızlık hisseden, cilt renginde soluklaşma olan ve deride kabarcıklar olanlarda çorap uygulamasına son verilmeli.

Elastik çorapların bazı hastalarda kullanılmaları sakıncalıdır ve önerilmemektedir (24-26). Bunlar:

- Periferik arter hastalığı kuşkusu ya da tanısı olanlar,
- Periferik arter by-pass grefti olanlar,
- Periferik nöropatisi ya da diğer duysal bozukluğu olanlar,
- Çorapların lokal hasarı arttırabileceği dermatit, gangren hastaları ve cilt frajilitesi artmış olanlar,
- Kalp yetersizliği nedeniyle periferik ödemi olanlar,
- Doğru uygulamayı engelleyecek bacak deformitesi ya da anatomisi (anormal bacak boyutu) olanlar.

Bacaklarında venöz ülserler ya da yaralanmaları olanlarda da uygulanabilir; ancak çok dikkatli kullanılmaları gerekir.

### Aralıklı Pnömatik Kompresyon Cihazı

Yatar ve oturur pozisyonda da uygulanabilir bir yöntemdir. Üretiminde kullanılan maddeye karşı bilinen alerjisi olanlarda, kullanılmamalıdır. Uygulama, gece ve gündüz olmak üzere mümkünse tam gün yapılmalıdır.

### Farmakolojik Tromboprofilaksi

Cerrahi ve akut medikal bir hastalık nedeniyle hastanede yatmakta olan hastalarda en güçlü ve etkin TP stratejisi, antikoagülan ilaçların profilaksi dozları ile yapılan farmakolojik profilaksidir. Bu amaçla standart heparin (SH), DMAH, fondaparinux ve yeni oral antikoagülanlar kullanılabilir (Tablo 4) (12,27-29).

Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde indikasyonu olup henüz ülkemizde indikasyon alamamış bazı ilaçlar vardır. Ayrıca hem dünyada, hem de ülkemizde bu ilaçların cerrahi ve medikal hastalarda kullanım indikasyonları değişiktir. Bu nedenle farmakolojik TP konusu rehberde, *medikal* ve *cerrahi* hastalarda ayrı ayrı ele alınmıştır. Profilaksi dozunda dahi olsalar, antikoagülanların majör ya da minör

**Tablo 3.** Venöz tromboembolizm tromboprofilaksisinde izlenecek yol

- Kırk yaş üstü tüm cerrahi ya da medikal hastaları, tromboprofilaksi açısından değerlendir.
- Kanıtlanmış klinik VTE risklerinin varlığını araştır.
- Kanama riskini değerlendir.
- Kanama riski yok ve VTE riski orta-yüksekse farmakolojik tromboprofilaksi yap.
- Kanama riski var ve VTE riski orta-yüksekse mekanik tromboprofilaksi yap.
- Hastayı VTE, olası kanama riski ve tromboprofilaksi komplikasyonları konusunda bilgilendir.

**Tablo 4.** VTE'nin farmakolojik tromboprolaksisinde kullanılan ilaçlar ve dozları

Antikoagülanlar	Medikal hastada	Non-ortopedik cerrahi hastasında	Ortopedik cerrahi hastasında (TKA, TDA)
Enoksaparin	40 mg/gün, cilt altı	40 mg/gün, cilt altı	40 mg/gün cilt altı
Dalteparin	5000 U/gün, cilt altı	5000 U/gün, cilt altı	5000 U/gün, cilt altı
Nadroparin	3400 IU/gün, cilt altı	3400 IU/gün, cilt altı	3400 IU/gün, cilt altı
Standart Heparin	5000 U • 2x1/gün, cilt altı • 3x1*/gün, cilt altı (*yüksek riskli olgularda)	5000 U • 2x1/gün, cilt altı • 3x1*/gün, cilt altı (*yüksek riskli olgularda)	5000 U • 2x1/gün, cilt altı • 3x1*/gün, cilt altı (*yüksek riskli olgularda)
Varfarin	Kullanılmaz	Kullanılmaz	Tek başına kullanılmaz.
Fondaparinux	2,5 mg/gün, cilt altı* (*ülkemizde henüz ruhsatı yok)	Kullanılmaz	2,5 mg/gün, cilt altı
Rivaroksaban	Kullanılmaz (DMAH'lar kadar etkili fakat majör kanama yüksek)	Çalışması yok	10 mg/gün, oral
Dabigatran	Çalışması yok	Çalışması yok	110 mgx2, oral
Apiksaban	Kullanılmaz (DMAH'lar kadar etkili fakat majör kanama yüksek)	Çalışması yok	2.5 mgx2, oral

VTE: venöz tromboembolizm; TKA: Total kalça artroplastisi; TDA: Total diz artroplastisi

kanamaya neden olabilecekleri unutulmamalıdır. Bu nedenle tüm hastalar kanama riski açısından değerlendirildikten sonra (Tablo 2) farmakolojik TP kararı alınmalıdır (Tablo 2 ve 4). Tedavi öncesinde hastalar, VTE riskleri ve TP'nin olası istenmeyen sonuçları konusunda bilgilendirilmelidir.

## MEDİKAL HASTALARDA TROMBOPROFLAKSİ

### Akut Medikal Hastalarda VTE Riskinin Belirlenmesi

Venöz tromboembolik olayların %50-70'inin medikal hastalarda meydana geldiği bilinmektedir (30,31). Hastanede yatan ve TP yapılmayan medikal hastaların yaklaşık %10- 40'ında yatmakta oldukları süre içinde DVT oluşmaktadır (1). Otopsi çalışmaları, PTE sonucu oluşan hastane ölümlerinin %70-80'inin, hiçbir cerrahi girişimle ilişkili olmayıp, medikal bir hastalık nedeni ile olduğunu göstermiştir. Bu hastalarda TP'nin etkisini araştıran önemli randomize kontrollü çalışmaların iki meta-analizi, farmakolojik TP'nin fatal ve nonfatal PTE ve DVT oluşma riskini, kanamayı arttırmadan azalttığını göstermiştir.

Akut bir medikal hastalık nedeniyle hastanede yatmakta olan hastalarda VTE riski çok heterojendir ve belirlenmesi cerrahi hastalara kıyasla daha güçtür. İleri yaş, uzamış hareketsizlik, kanser, çok sayıda travmanın varlığı, VTE öyküsü, kronik kalp yetersizliği en önemli klinik risk faktörleridir (32). Yatan medikal hastalara uygulanmak üzere çeşitli risk değerlendirme modelleri geliştirilmiştir. Ancak bu modellerin çoğu sadece yüksek riskli hastaları belirlemeye yöneliktir ve hiçbiri, prospektif olarak valide edilmemiştir. Bu uzlaşi raporunda Padua risk değerlendirme modeli benimsenmiştir (33). Bu model, 1180 yatan hastada yapılmış prospektif

**Tablo 5.** Hastanede yatmakta olan medikal hastalardaki venöz tromboembolizm risk faktörlerinin değerlendirilmesi (Padua Risk Değerlendirmesi)

Riskler	Puan
Aktif kanser <sup>a</sup>	3
VTE öyküsü (yüzeysel ven trombozu hariç)	3
İmmobilizasyon <sup>b</sup>	3
Bilinen trombofilik hastalık <sup>c</sup>	3
Yeni (1 ay içinde) travma ve/veya operasyon	2
İleri yaş (>70)	1
Kalp ve/veya solunum yetersizliği	1
Akut miyokard infarktüsü/iskemik inme	1
Akut infeksiyon ve/veya romatizmal hastalık	1
Obezite (vücut kitle indeksi >30 kg/m <sup>2</sup> )	1
Hormon replasman tedavisi	1

<sup>a</sup> Lokal ya da uzak metastazı olan ve/veya son 6 ay içinde kemo/radyoterapi görmekte olan hasta.  
<sup>b</sup> En az 3 gün süre ile tüm ihtiyaçlarını yatakta giderecek, ya da gidereceği tahmin edilen hasta.  
<sup>c</sup> Antitrombin, protein C ya da S eksikliği, faktör V Leiden, G20210A protrombin mutasyonu, antifosfolipid sendromu.

Düşük VTE riski: Risk puanı <4, Yüksek VTE riski: Risk puanı ≥ 4

gözlemsel bir çalışmanın sonucunda elde edilmiş olup, medikal hastaları düşük ya da yüksek riskli olarak değerlendirme olanak tanır (Tablo 5) (33).

Bu modelde hastalar toplam 11 puan üzerinden değerlendirilir. Toplam puanı dördün altında (<4) olanlar *düşük*, dört ve üzerinde (≥4) puan alanlar *yüksek* riskli kabul edilirler.

**Tablo 6.** Ayaktan kemoterapi gören kanser hastalarında VTE riskinin belirlenmesi

Hasta özellikleri	Parametreler	Puan
Kanser in yeri	• Çok yüksek risk: Mide, pankreas, primer beyin	2
	• Yüksek risk: Akciğer, lenfoma, mesane, jinekolojik, testis, böbrek	1
Kemoterapi öncesi trombosit sayısı	≥350,000	1
Kemoterapi öncesi lökosit sayısı	>11,000/mm <sup>3</sup>	1
Hemoglobin ya da eritropoez stimulan ilaç kullanılması	<10 g/dL	1
Vücut kitle indeksi	35 kg/m <sup>2</sup>	1
Toplam puan	Risk düzeyi	Semptomatik VTE riski (%)
0	Düşük	0,3-0,8
1-2	Orta	1,8-2,0
≥3	Yüksek	6,7-7,1

VTE: Venöz tromboembolizm

Yüksek riskli bulunan hastalarda TP uygulanmalıdır. Padua çalışmasında düşük riskli buldukları için TP yapılmayan 711 hastanın sadece 2'sinde VTE oluşmuştur. Bu iki VTE (%1,04) olgusu da risk puanı 3 olan 192 hasta içindedir. Bu nedenle Padua risk puanı 3 olan hastalar orta riskli kabul edilerek, TP kararının hastanın hekimine bırakılması önerilmektedir (34).

### Kanserde Tromboprofilaksi

Kanser hastalarında VTE riski 4-7 kez fazladır. Tüm kanser hastalarının yaklaşık %5-20'sinde VTE gelişir (35,36). VTE olgularının %15-20'sinde de kanser öyküsü vardır (37,38). Padua risk skorlamasında da kanser, en yüksek puan alan klinik risk faktörlerindedir. Kanser hastalarında VTE riskini artıran hastalığa ve hastaya ait risk faktörleri belirlenmiştir. Erken evre kanser hastası ayaktan adjuvan kemoterapi (KT) almakta olduğu sürede, VTE riski yaklaşık %3-5 iken, ileri evre ve metastatik kanser hastasında %30 düzeyindedir (39). Talidomid, lenolidomid gibi anti-anjiyogenetik ilaçların yüksek doz steroidler ve KT ile birlikte kullanılması riski artırmaktadır (40). Tablo 6'da ayaktan kemoterapi gören kanser hastalarında VTE riskinin değerlendirilmesi görülmektedir (41).

Cerrahi ya da medikal onkolojik tedavi amacı ile hastanede yatmakta olan veya ayaktan tedavi gören yüksek riskli hastalarda, kanama riski ve böbrek fonksiyonları da dikkate alınarak, SH ya da DMAH ile TP yapılmalıdır. İleri böbrek yetersizliği olanlarda, SH tercih edilir (42-50). Kanser hastalarının TP'sinde YOAK'ların etki ve güvenliği açısından yeterli kanıt yoktur.

### Hastanede Yatmakta Olan Medikal Hastalarda Tromboprofilaksi

#### Farmakolojik Tromboprofilaksi

Akut medikal bir hastalık nedeniyle hastanede yatmakta olan yüksek riskli hastalarda, yattıkları süre boyunca TP amacı ile ülkemizde profilaktik dozlarda kullanılması önerilen ilaçlar, DMAH ve SH'dir. Bu ilaçların dozları ve kullanım yöntemleri Tablo 4 ve 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Medikal VTE profilaksisi için ülkemizde onayı olan ilaçlar ve dozları

İlaçlar	Doz
Standart heparin (SH)	5000 IU 2-3* doz/gün, cilt altı
	*Riskli yüksek hastalarda UFH 5000 IU günde üç kez
Enoksaparine	40 mg/gün, cilt altı
Dalteparin	5000 U/gün, cilt altı
Nadroparin	3400 IU/gün, cilt altı

VTE: Venöz tromboembolizm

#### Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Hastanede yatan medikal hastaların TP'sinde Enoksaparin 40 mg/g, s.c. ve Dalteparin 5000 IU/gün s.c. dozunun sırasıyla MEDENOX ve PREVENT çalışmaları ile, Nadroparin'in 3400 IU/gün s.c. dozunun ise, Fraisse'nin çalışması ile etkili ve güvenli oldukları kanıtlanmıştır (12,27,51). Bu ilaçların profilaksi dozları Tablo 7'de gösterilmiştir.

#### Standart Heparin

Medikal hastalarda VTE TP'sinde, SH'in etkili ve güvenli ilaç olduğunu, DMAH ve plasebo ile kıyaslayarak kanıtlayan çalışmalar ve metaanalizler vardır. Bu çalışmalarda SH'in, DMAH'lar kadar etkili olduğu gösterilmiştir (52-55). Profilaksi amacı ile SH, 5000 IU s.c. olmak üzere 8 saat ara ile 3 kez ya da 12 saat ara ile 2 kez uygulanır. İki farklı doz uygulamasını kıyaslayan 36 çalışmanın metaanalizi günde 3 dozun, 2 doz uygulamaya kıyasla daha etkin olduğunu, fakat daha çok majör kanamaya yol açtığını göstermiştir (56,57).

**Fondaparinuks (2,5 mg/g cilt altı):** ARTEMIS çalışması ile medikal hastalarda etkinliği kanıtlandıktan sonra Avrupa – Amerika kaynaklı rehberlerde önerilen bir ilaçtır (52). Ancak ülkemizde medikal hasta TP'si için ruhsatı henüz yoktur.

Varfarin ya da aspirin medikal profilaksi için önerilmektedir.

**Yeni oral antikoagülanlar:**Yeni oral antikoagülanlardan (YOAK) sadece rivaroksaban ve apiksabanın medikal hastalarda birincil korumada etkinlik ve güvenlik çalışmaları vardır (58,59). Dabigatranın bu grup hastada birincil koruma amacı ile yapılmış hiçbir çalışması yoktur.

Çok merkezli, çift kör, randomize MAGELLAN çalışması, Rivaroksaban'ın günlük 10 mg dozunun standart süre (10±4 gün) ve uzun süre (35±4 gün) kullanılmasının koruyucu etkisini ve güvenilirliğini enoksaparinin standart (10±4 gün, 40 mg/gün) uygulanması ile kıyaslayarak araştırmıştır. Çalışmanın sonucunda, rivaroksabanın standart sürede, enoksaparin kadar etkili, uzatılmış sürede ise, enoksaparin den daha etkili olduğu, fakat her iki sürede de kanama riskini artırdığı saptanmıştır. Bu nedenle medikal hastaların TP'sinde rivaroksaban kullanılmamalıdır (58).

Apiksabanla yukarıdakine benzer protokolle yapılan bir tek çalışma vardır. Bu çalışmada apiksabanın enoksaparinle eş değerde etkili olduğu gösterilmiş olmasına karşın, kanama yan etkisi daha fazla bulunmuş olduğundan, medikal hastaların birincil TP'si için kullanılması önerilmektedir (59,60).

### Tromboprofilaksi Süresi

Yatmakta olan medikal hastalarda standart TP süresi 5-10 gündür. Fakat bazı medikal hastalarda klinik risk faktör-

lerinin, hasta taburcu olduktan sonra da devam ettiği unutulmamalıdır. Hastane dışında oldukları süreçte VTE tanısı alan olguların %36,8'inin son 3 ay içinde, bunların da 2/3'ünün ise son bir ay içinde, akut medikal bir hastalık nedeniyle hastanede yatış öyküsü vardır (61). Bu nedenle TP standart süresinin uzatılması amacıyla yapılan EXCLAIM çalışmasında, enoksaparin 38±5 gün uygulanmış, etkisi ve güvenilirliği standart süre ile kıyaslanmıştır (14). Uzun süreli TP'nin VTE riskini belirgin ölçüde azalttığı, ancak majör kanama riskini artırdığı saptanmıştır. Kar-zarar analizi kadınlarda, 75 yaş üzerindeki-lerde ve evre 1 immobilitesi olanlarda daha olumludur (62). İskemik inmeli hastalarda uzun süreli yatağa bağımlılık önemli bir VTE riskidir. Otopsi çalışmaları bu hastalarda VTE riskinin inmeden sonraki 2-4. haftalardan sonra, daha da arttığını göstermektedir (63,64). Enoksaparinle yapılmış uzun süreli TP, bu hastalarda VTE riskini önemli ölçüde azaltırken, majör kanamayı artırır (65). Bu durum dikkate alınarak, VTE riskinin taburcu olduktan sonra da devam edeceği öngörülen hastalarda, toplam VTE ve kanama riski tartılıp, yarar-zarar analizi yapılarak, uzun süreli TP kararı verilmelidir. Yarar-zarar analizi kadın, yaşlı ve hareketsiz hastalarda olumludur (66).

### Mekanik Tromboprofilaksi

Farmakolojik TP'nin uygun olmadığı, böbrek yetersizliği olan veya ek hastalıkların eşlik ettiği hastalarda ya da

**Tablo 8.** Cerrahi hastalarda kullanılan Caprini risk değerlendirme modeli

1 Puan	2 Puan	3 Puan	5 Puan
<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaş 41-60</li> <li>Küçük cerrahi</li> <li>VKİ&gt;25 kg/m<sup>2</sup></li> <li>Bacak şişmesi</li> <li>Variköz venler</li> <li>Gebelik/lohusalık</li> <li>Nedeni bilinmeyen ya da tekrarlayan düşük öyküsü</li> <li>Oral kontraseptif ya da hormon kullanımı</li> <li>Sepsis (&lt;1 ay)</li> <li>Önemli akciğer hastalığı (pnömoni dahil) (&lt;1 ay)</li> <li>Anormal solunum testi</li> <li>Akut miyokard infarktüsü</li> <li>Konjestif kalp yetersizliği (&lt;1 ay)</li> <li>İnflamatuvar barsak hastalığı öyküsü</li> <li>Yatağa bağımlı medikal hasta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaş 61-74</li> <li>Artroskopik cerrahi</li> <li>Büyük açık cerrahi</li> <li>Laparoskopik cerrahi (&gt;45 dakika)</li> <li>Kanser</li> <li>Yatağa bağımlılık (&gt;72 saat)</li> <li>Alçı nedeniyle immobilizasyon</li> <li>Santral venöz katater</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaş ≥75</li> <li>VTE öyküsü</li> <li>VTE aile öyküsü</li> <li>Faktör V Leiden</li> <li>Protrombin 20210A</li> <li>Lupus antikoagülanları</li> <li>Antikardiyolipin antikorları</li> <li>Yüksek Homosistein</li> <li>Heparine bağlı trombositopeni</li> <li>Diğer trombofililer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>İnme (&gt;1 ay)</li> <li>Elektif artroskopi</li> <li>Kalça, pelvis ya da bacak kırığı</li> <li>Akut spinal kord yaralanması (&lt;1 ay)</li> </ul>

- Çok düşük risk (0-1 puan): Erken mobilizasyon, yeterli hidrasyon
- Düşük risk (2 puan): Mekanik tromboprofilaksi stratejisi
- Orta risk (3-4 puan): Kanama riski varsa mekanik TP, yoksa düşük doz SH (2 x 1), ya da DMAH
- Yüksek Risk (>5 puan): Kanama riski yoksa farmakolojik TP\* + mekanik TP); Kanama riski varsa, mekanik TP, risk geçince farmakolojik TP'yi ekle

\*Düşük doz SH (3 x 1) ya da DMAH

VKİ: Vücut kitle indeksi

aktif kanama ve kanama riskini yükselten diğer klinik durumlarda (Tablo 2), tek başına mekanik TP yapılmalıdır. Ancak risk geçince farmakolojik TP'ye geçilmelidir. Ayrıca VTE riski çok yüksek hastalarda koruyucu tedavi etkisini artırmak amacı ile farmakolojik TP ile birlikte mekanik TP de uygulanabilir. Uygulamanın ayrıntıları mekanik TP stratejileri başlığı altında anlatılmıştır.

### Hastane Dışı Medikal Hastalarda Tromboprofilaksi

Taburcu edilen birçok medikal hastada VTE riski evde de devam etmektedir ve bunların 1/3'ünde taburculuktan sonraki 3 ay içinde VTE oluşmaktadır (*Bakınız: Tromboprofilaksi süresi*) (60). VTE öyküsü, aktif kanser, gebelik (>3 ay), östrojen kullanımı, obezite (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>), hareket kısıtlılığı, trombofili ve ileri yaşlılık, devam eden hormon tedavisi, önemli ve uzun süreli VTE risk faktörleridir. Bu riskleri olan kişilere uzun yolculuklar sırasında koridorda oturmaları, sık sık hareket etmeleri, bol sıvı tüketmeleri ve diz altı basınçlı (15-30 mmHg) çorap giymeleri önerilir. Antikoagülan ya da aspirin kullanmaları önerilmez.

Bilinen trombofilisi olup, daha önce hiç VTE yaşamış olan hareketli hastalarda rutin profilaksi gerekmez. Geçirilmiş VTE öyküsü olup heterozigot trombofilisi olanlarda yolculuk, immobilizasyon gibi VTE riskinin arttığı durumlarda TP yapılmalıdır. VTE öyküsü olmayan heterozigot trombofilisi olanlarda da uzun yolculukta TP yapılmalıdır. Çift heterozigot (Faktör V Leiden+protrombin 20210 mutasyonu) taşıyıcılığı olanlarda tıpkı homozigot trombofilisi varmış gibi davranılmalıdır (67).

Kanser hastaları yattıkları sürede olduğu kadar, taburcu olduktan sonra da VTE riski taşırlar (68,69). Geçmişte ait VTE öyküsü olan, hormon, anjiyogenez inhibitörü, talidomid ve lenolidomid tedavisi süren ve yatağa bağımlılık gibi ek riskleri olup, kanama riski de düşük olan solid tümör hastalarında, DMAH, ya da düşük doz SH ile TP hastane dışında da önerilir. Profilaksi, kanser tedavi edilinceye kadar sürdürülmelidir. Fakat taburcu olmuş yatağa bağımlı olmayan ve ek VTE riski taşımayan kanser hastalarında, santral venöz kateter takılmış dahi olsa, herhangi bir medikal ya da farmakolojik TP gerekmez.

### CERRAHİ HASTALARDA TROMBOPROFİLAKSİ

Cerrahi hastalarda VTE, öteden beri bilinen, önlenilebilir ve önemli bir ölüm nedenidir. Ameliyat olan hastaların karşı karşıya kaldıkları VTE riskleri, medikal hastalara kıyasla daha iyi tanımlanmıştır. Buna rağmen hem ülkemizde, hem de dünyada, tıpkı medikal hastalarda olduğu gibi, cerrahi hastalarda da TP ihmal edilmektedir. Ülkemizde yapılan iki çalışmada, genel cerrahi hastalarının %62-65'inde VTE riskinin yüksek bulunmasına karşın, hastaların sadece %39-66'ına optimal TP uygulanmıştır (5,9).

### Cerrahi Hastalarda VTE ve Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

Cerrahinin türü, süresi, cerrahi bölgesi, hastanın post-op immobilizasyon süresi ve hastadaki ek klinik risklerin varlığına göre, VTE risk boyutu değişir. Bu faktörleri değerlendirerek risk tahmini yapmayı kolaylaştıran çeşitli

puanlama modelleri vardır. En sık ve yaygın olarak kullanılan, uygulaması kolay ve validasyonu yapılmış olan, "Caprini Risk Değerlendirme" modelidir (Tablo 8). Bu risk değerlendirme modelinde hastalar, VTE riski açısından, aldıkları puana göre, *çok düşük* (0-1 puan), *düşük* (2 puan), *orta* (3-4 puan), ya da *yüksek* (>5 puan) riskli olarak sınıflandırılırlar (70-73). Orta ve yüksek riskli olarak belirlenen hastalarda farmakolojik TP, düşük riskli hastalarda mekanik TP öncelikle düşünülmelidir. Çok yüksek risklilerde iki tedavi stratejisi birlikte de uygulanabilir. Farmakolojik TP kararı hastanın kanama riski açısından değerlendirilmesi yapıldıktan sonra kesinleştirilmelidir (Tablo 2, 3 ve 9). Tüm risk gruplarında hastaların erken ayağa kaldırılması ve yeterli hidrasyonun sağlanması temel ilkedir. Çok düşük VTE riski taşıyan hastalarda tek başına erken mobilizasyon ve hidrasyon yeterlidir. Antikoagülanların kontraindike olduğu ya da kanama riski yüksek hastalarda, tromboprofilaksiye mekanik yöntemlerle başlanmalı, kanama riski geçince antikoagülan ilaçlarla devam edilmelidir.

Cerrahi hastalarda farmakolojik TP yaklaşımında, ortopedik cerrahi hastaları ile ortopedik cerrahi dışı girişimler arasında ufak farklar olması nedeniyle, rehberde "Non-ortopedik Cerrahi" ve "Ortopedik Cerrahi Hastalarında" TP ayrı başlıklar altında ele alınacaktır.

### Non-Ortopedik Cerrahi Hastalarında Tromboprofilaksi

"Non- ortopedik cerrahi", ortopedik cerrahi dışında kalan ve VTE riski yüksek olan genel cerrahi, abdominal, jinekolojik, toraks, ürogenital, travma ve kanser cerrahisini kapsayan ortak tanımdır.

### Farmakolojik Tromboprofilaksi

Farmakolojik TP kararı, hastanın ve cerrahi işlemin taşıdığı VTE riski ve kanama riski birlikte değerlendirilerek verilmelidir (Tablo 2 ve 9). Caprini risk değerlendirmesine göre VTE riskinin boyutunun dağılımı cerrahi hastalarda şöyledir: Çok düşük risk <%0,5, düşük risk %1,5, orta risk %3 ve yüksek risk ise %6 sıklıkta görülür. Her bir gruptaki olgular için farklı TP stratejileri uygulanmalıdır:

- **Çok düşük riskli hasta:** Erken mobilizasyon, hidrasyon yeterlidir. Mekanik ya da farmakolojik TP gerekmez.
- **Düşük riskli hasta:** Mekanik TP yöntemleri, intermitan pnömatik kompresyon (İPK) öncelikle tercih edilmelidir.
- **Orta riskli hasta:** TP yöntemini belirlemeden önce kanama riski de değerlendirilmelidir.
  - o Kanama riski yüksekse: Mekanik TP yöntemleri öncelikle tercih edilmeli. Kanama riski geçince farmakolojik TP yapılmalıdır.
  - o Kanama riski düşükse: DMAH ya da düşük doz SH ile farmakolojik TP yapılmalı (Tablo 5) veya mekanik TP yöntemler (basınçlı varis çorapları, İPK) de seçilebilir.
- **Yüksek riskli hasta:** Öncelikli tercih farmakolojik TB'dir. Fakat yöntemini belirlemeden önce kanama riski de değerlendirilmeli ve:

**Tablo 9.** Cerrahi hastalarda kanamayı arttıracak genel risk faktörleri

- Büyük kanama öyküsü
- Ağır böbrek yetersizliği (kreatinin >2 mg/dL)
- Eş zamanlı antitrombosit ilaç kullanımı
- Cerrahiyle ilişkili riskler:
  - o Geçirilmiş ameliyatlarda zor kontrol edilmiş kanama öyküsü
  - o Ameliyat sırasında oluşan zor kontrol edilen kanama
  - o Cerrahi diseksiyon boyutunun büyük olması
  - o Revizyon cerrahisi

- o Kanama riski yüksekse: Mekanik TP yöntemleri öncelikle tercih edilmeli. Kanama riski geçinde farmakolojik TP yapılmalı.
- o Kanama riski düşükse: DMAH ya da düşük doz SH ile farmakolojik TP yapılmalı. Mekanik TP yöntemleri de eklenebilir.
- o Batın ve pelvis kanseri cerrahisi yapılan hastalarda TP süresinin 4 haftaya uzatılması önerilir.

Non-ortopedik cerrahi hastalarında farmakolojik TP düşük doz SH veya DMAH'larla yapılır. Her iki ilaç da cerrahi TP'de eşit etkili ve güvenli olup, VTE riskini %68-76 oranında azaltmaktadır (74). İlaçların dozları Tablo 4 ve 6'da gösterilmiştir. Serum kreatinin 2 mg/dL üzerinde olan, böbrek yetersizliği olgularında kanama komplikasyon riski yüksek olduğundan, DMAH dozu yarı yarıya azaltılarak verilmelidir ya da mekanik yöntemler tercih edilmelidir.

Fondaparinux ya da yeni oral antikoagulanlar (dabigatran, rivaroksaban) ve vena kava inferior filtreleri, non- ortopedik cerrahi hastalarının TP'sinde önerilmektedir (70).

#### Ortopedik Cerrahi Hastalarında Tromboprofilaksi

Ortopedik cerrahi hastaları, yapılacak olan ameliyatın çeşidi ve varsa, hastaya ait ek klinik VTE risk faktörlerinin (yaş, obezite, VTE öyküsü...gibi) toplam tehdidi altındadırlar. Majör ortopedik ameliyatlara kabul edilen, total kalça protezi (TKP), total diz protezi (TDP) ve kalça kırığı cerrahisi(KKC); VTE riski yüksek girişimlerdir. Bu ameliyatlarda sırasında TP yapılmazsa, ameliyattan sonraki 7-14 gün içinde DVT ve PTE görülme sıklığı sırasıyla %40-60 ve %0,9-28'a ulaşır. Ortopedik hastalarda rutin TP uygulamasıyla ameliyat sonrası 3 ay içinde semptomatik VTE oranı %1.3-10'a kadar düşebilmektedir (75).

Ülkemizde yapılan ORTEP çalışmasında majör ortopedik cerrahi yapılan olguların %91,1'ine DMAH ve %8,9'una fondaparinux ile farmakolojik TP yapılmıştır. Hastaların %75,4'ine mekanik TP eklenmiştir. Çalışma sonunda klinik bulgu veren DVT oranı %0,9, PTE oranı ise %0,4 olarak saptanmış, hastaların %0,9'unda majör, %4,5'inde minör kanama görülmüştür (76).

Ortopedik hastalarda da, tıpkı diğer non-ortopedik cerrahi ve medikal hastalarda olduğu gibi TP stratejisi karardan önce kanama riski de değerlendirilmelidir. Ortopedik

hastalara özgü valide edilmiş kanama risk değerlendirme modeli yoktur. Genel olarak kabul görmüş kanama risk faktörleri kullanılır (Tablo 2 ve 8).

#### Farmakolojik Tromboprofilaksi

Minör ortopedik girişim olan tanısız diz artroskopisinde hastada ek VTE riski yoksa, erken ayağa kaldırma dışında bir TP'ye gerek yoktur. Ek VTE riski varsa ya da işlem komplike olmuşsa DMAH'lar ile TP yapılmalıdır.

Majör ortopedik cerrahi (TKP, TDP) hastalarında olası VTE'yi önlemek amacı ile düşük doz SH, DMAH, fondaparinux, apiksaban, dabigatran, rivaroksaban ve K vitamini antagonisti (KVA) kullanılabilir (Tablo 4) (77-79).

- *DMAH*: Ortopedik cerrahi hastalarının TP'sinde DMAH'ların etkili ve güvenli ilaçlar olduklarını gösteren çok sayıda ve güçlü kanıtlar içeren çalışmalar vardır. Bu nedenle *DMAH*'lar tercihte öncelik kazanmıştır. Ülkemizde enoksaparin, dalteparin, nadroparin, parnaparin ve tinzeperin indikasyonları olan DMAH'lardır. DMAH'ların son dozu , ameliyattan 12 saat öncesinde yapılır ve ameliyattan 12 saat sonra tekrar başlanır. Bu süreler 4 saatten daha az olursa per-op ve post-op kanama riski artar. Kalça kırığı cerrahisinde DMAH'lar tercih edilmelidir. Düşük doz SH majör ortopedik cerrahi hastalarında tek başına önerilmemektedir (80).
- TP indikasyonu olan diğer bir ilaç, faktör X'yi inhibe eden sentetik bir pentasakkarid olan fondaparinuxtur. TKP hastalarında koruyucu etkisi kanıtlanmıştır. Ancak yarılanma ömrünün uzun (18 saat) olması nedeniyle, özellikle böbrek yetersizliği olan yaşlı hastalarda kanamaya neden olabilir. DMAH'lara kıyasla daha az çalışılmıştır ve kanıt düzeyi daha düşüktür.
- Majör ortopedik cerrahi TP'sinde, aspirin, dekstran ve mekanik TP tek başlarına önerilmemektedir (80).
- Kanama riski yüksek majör ortopedik cerrahi hastasında mekanik TP ile başlanıp, risk azalınca farmakolojik TP eklenmelidir (*Bakınız: non-ortopedik hastalarda mekanik TP*).
- K vitamini antagonistleri, fondaparinux, aspirin ve YOAK'ların kanama riski daha yüksektir (80).
- Enjeksiyon olmak istemeyen hastalarda dozu ayarlanmış KVA (INR: 2-3) , rivaroksaban ya da dabigatran kullanılabilir.
- Hastaların erken ayağa kaldırılması ve yeterli hidrasyonlarının sağlanması gibi temel profilaksi ilkeleri ihmal edilmemelidir.
- Yeni oral antikoagulanlar (YOAK'lar): Ülkemizde yeni oral antikoagulanların sadece majör ortopedik cerrahi hastalarının TP'sinde indikasyonları vardır. Günümüzde, üç yeni oral antikoagulan ilaç bulunmaktadır: Direkt trombin inhibitörü olan Dabigatran, ve faktör Xa inhibitörü olan Rivaroksaban ile Apiksaban. Herhangi bir izlem gerektirmeyen bu ilaçlar, değişik ülkelerde farklı indikasyonlarda ruhsatlandırılmışlardır. Ülkemizde

Dabigatran ve Rivaroksaban majör ortopedik cerrahi (kalça ve diz protezi) sonrası DVT profilaksisinde ruhsatı ve geri ödemesi olan YOAK'lardır.

- Dabigatran (110 mg tb), kalça ve diz replasman cerrahisinden sonraki 1-4 saat içinde başlanır (81-86). Günde 2 kez alınmak üzere, günlük toplam dozu 220 mg'dır. Hasta yaşlı (>75 yaş), böbrek fonksiyonu bozuksa (kreatin klirensi 30-50 mL/dk) ve aynı zamanda amiyadon, verapamil ve kinidin gibi ilaçlar kullanmaktaysa doz azaltılmalıdır. Bu durumda günlük toplam doz 150 mg'a (2x75mg) düşürülmelidir. Diz replasmanından sonra 10 gün, kalça replasmanından sonra 28-35 gün profilaksi sürdürülmelidir (87,88). Kreatin klirensi <30 mL/dk olanlarda dabigatran kontraindikedir.
- Rivaroksabanın, kalça ve diz replasman cerrahisi için venöz tromboembolik olayların önlenmesinde önerilen günlük oral dozu 10 mg'dır (89-95). İlaç yemekle birlikte ve tek doz alınmalıdır. Ağır böbrek yetersizliği olan (kreatinin klirensi <15 mL/dk) ve sistemik antimikotik ve HIV proteaz inhibitörü kullanmakta olanlarda kontraindikedir. Kreatinin klirensi 15-29 mL/dk olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. 18 yaş altı çocuklarda, hamile ve emziren kadınlarda kanıt olmadığından kullanılmamalıdır.
- Apiksaban ile TP, cerrahi girişimden 12-24 saat sonra başlamalı, 2,5 mg'lık tabletlerle günde iki kez alınmalıdır (96-98). Ağır böbrek yetersizliği olanlarda (kreatinin klirensi <30 mL/dk) ve ketakonazol, itrakanazol veya ritonavir gibi apiksabanın antikoagülan etkisini artıran ilaç kullananlarda kontraindikedir. Apiksaban ülkemizde majör ortopedik cerrahi hastalarının DVT profilaksisinde ruhsat almış olup geri ödemesi henüz yoktur.
- Vena kava inferior filtreleri, majör ortopedik cerrahi TP'sinde önerilmemektir.

### Tromboprofilaksi Süresi

Çalışmalar, VTE'nin TDP takıldıktan sonraki 7. günden, TKP takıldıktan sonraki 17. günden sonra görüldüğünü ortaya koymuştur (99). Rutin TP süresi 10-14 gün olmakla birlikte TKP, TDP ve pelvis kırığı gibi majör ortopedik cerrahi hastalarında süre 35 gün olmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2008;133:381-453.
2. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med* 1983;74:1023-8.
3. Lindblad B, Eriksson A. Autopsy verified PTE in surgical department: analysis if PTE from 1951 to 1968. *Br J Surg* 1991;78:849-52.
4. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute PTE among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
5. Deger C, Ozdemir O, Bozkurt K, et al. The cost-of-disease of deep venous thrombosis and its short- and long-term clinical consequences in turkey: An exPTE panel approach for estimation of costs. *Value in Health* 2013;16:282.
6. Geerts WH, Heit JA, Claget GP, et al. Prevention of VTE. *Chest* 2001;119:1325-1755.
7. Anderson FA. Worcester Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
8. NICE clinical guideline 92: Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. 2010 (publications@nice.org.uk).
9. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J, for the ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387-94.
10. Ongen G, Yilmaz A, Cirak AK, et al. Venous Thromboembolism Risk and Thromboprophylaxis Among Hospitalized Patients: Data From the Turkish Arm of the ENDORSE Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:539.
11. Stashenko GJ, Tapson VF. Nat Prevention of venous thromboembolism in medical patients and outpatients. *Rev Cardiol* 2009;6:356-63.
12. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of VTE in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:739-800.
13. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011 Jan;139(1):69-79.
14. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:8-18.
15. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e419S-94S.
16. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
17. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in non-surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e195S-226S.
18. Best AJ, Williams S, Crozier A, et al. Graded compression stockings in elective orthopaedic surgery. An assessment of the in vivo PTE performance of commercially available stockings in patients having hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:116-8.
19. Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, et al. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001217.
20. Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA, et al. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *J Thromb Haemost* 2007;5:1854-61.
21. Benkö T, Cooke EA, McNally MA, Mollan RA. Graduated compression stockings: knee length or thigh length. *Clin Orthop Relat Res* 2001;383:197-203.
22. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American



- College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e601-36.
23. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):53S-70S.
  24. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1958-65.
  25. Muir KW, Watt A, Baxter G, et al. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM* 2000;93:359-64.
  26. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:553-62.
  27. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-9.
  28. Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime study Group. *Haemostasis* 1996;26(Suppl 2):49-56.
  29. Kleber FX, Witt C, Vogel G, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003;145:614-21.
  30. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-55.
  31. King C, Holley AB, Jackson JL, et al. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: a meta-analysis. *Chest* 2007;131:507-16.
  32. Moores LK, Collen JF, Woods KM, Shorr AF. Practical utility of clinical prediction rules for suspected acute pulmonary embolism in a large academic institution. *Thromb Res* 2004;113:1-6.
  33. Wein L, Wein S, Haas SJ, et al. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1476-86.
  34. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: a meta-analysis. *Chest* 2007;131,507-16.
  35. Brose KM, Lee AYY. Cancer-associated thrombosis: prevention and treatment. *Curr Oncol* 2008;15(Suppl 1):58-67.
  36. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2011;9(Suppl 1):316-24.
  37. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999;84:437-45.
  38. Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:247-58.
  39. Rana P, Levine MN. Prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4885-8.
  40. Tagalakis V, Wharin C, Kahn S, et al. Comprehensive Update on the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:127-40.
  41. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
  42. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2):e227-e277.
  43. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-505.
  44. Petersen LJ. Anticoagulation therapy for prevention and treatment of venous thromboembolic events in cancer patients: a review of current guidelines. *Cancer Treat Rev* 2009;35:754-64.
  45. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon* 2005;51:70-8.
  46. Khorana AA, Streiff MB, Farge D, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in cancer: a consensus statement of major guidelines panels and call to action. *J Clin Oncol* 2009;27:4919-26.
  47. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi85-vi92.
  48. Streiff MB. An Overview of the NCCN and ASCO Guidelines on Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *Cancer Invest* 2009;27:41-52.
  49. Streiff MB; National Comprehensive Cancer Center Network. The National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) guidelines on the management of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb Res* 2010;125(Suppl 2):128-33.
  50. Cohen AT, Gurwith M, Dobromirski M. Thromboprophylaxis in non-surgical cancer patients. *Thromb Res* 2012;129(Suppl 1):137-45.
  51. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care sPTEcialist Physicians of France. *Am J Respir Crit. Care Med* 2000;161:1109-14.
  52. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:325-9.
  53. Baqlin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J Clin Pathol* 1997;50:609-10.
  54. Cohen A, Edmondson RA, Phillips MJ, et al. The changing pattern of venous thromboembolic disease. *Haemostasis* 1996;26:65-71.
  55. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:19-26.

56. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8:2450-7.
57. Maynard G, Jenkins IH, Merli GJ. Venous thromboembolism prevention Guidelines for medical inpatients: Mind the (implementation) gap. *Journal of Hospital Medicine* 2013. ([www.journalofhospitalmedicine.com](http://www.journalofhospitalmedicine.com))
58. Cohen AT, Spiro AT, Buller HR, et al. Extended duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513-23.
59. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365:2167-77.
60. Albersen IE, Larsen TB, Rasmussen LH, et al. Prevention of Venous Thromboembolism with New Oral Anticoagulants versus Standard Pharmacological treatment in Acute Medically Ill Patients A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs* 2012;72:1755-64.
61. Spencer FA, Lessard D, Emery C, et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007;167:147-5.
62. Yusen RD, Hull RD, Schellong SM, et al. Impact of age on the efficacy and safety of extended-duration thromboprophylaxis in medical patients. Subgroup analysis from the EXCLAIM randomised trial. *Thromb Haemost* 2013;110:1152-63.
63. Viitanen M, Winblad B, Asplund K. Autopsy-verified causes of death after stroke. *Acta Med Scand* 1987;222:401-8.
64. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001;32:262-7.
65. Turpie AG, Hull RD, Schellong SM, et al. Venous thromboembolism risk in ischemic stroke patients receiving extended-duration enoxaparin prophylaxis: results from the EXCLAIM study. *Stroke* 2013;44:249-51.
66. Hull RD. Relevance of immobility and importance of risk assessment management for medically ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19:268-76.
67. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e195S-e226S.
68. MacLellan DG, Richardson A, Stoodley MA. Venous thromboembolism and cancer. *ANZ J Surg* 2012;82:294-8.
69. Tagalakis V, Wharin C, Kahn SR. Comprehensive Update on the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:127-40.
70. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e227S-e277S.
71. Caprini JA, Arcelus JJ, Hasty JH, et al. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17(Suppl 3):304-12.
72. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, et al. Predictors of readmission for complications of coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2003;290:773-80.
73. Hannan EL, Zhong Y, Lahey SJ, et al. 30-day readmissions after coronary artery bypass graft surgery in New York State. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:569-76.
74. Ismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001;88:913-30.
75. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2008;133:381-453.
76. Altıntaş F, Gürbüz H, Erdemli B, ve ark. Majör ortoPTedik cerrahilerde venöz tromboemboli profilaksisi: Çok merkezli, prospektif, gözlem çalışması. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;42:322-7.
77. Bauer KA, Eriksson BI, Lasseti MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. Steering Committee of the PTEntasaccharide in Major Knee Surgery Study. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.
78. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. EuroPTean PTEntasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. *Lancet* 2002;359:1715-20.
79. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. PENTATHALON 2000 Study Steering Committee. *Lancet* 2002;359:1721-6.
80. Yngve FY, Charles WF, Norman A, et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Clinical Practice Guidelines College of Chest Physician. *Chest* 2012;141:e278-e325.
81. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. sc enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomised trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:2178-85.
82. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized double blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56.
83. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran etexilate versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty (RE-NOVATE II) a randomized double blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011;105:721-9.
84. Schulman S, Kearon C, Kakkar AJ, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
85. The RE-MOBILIZE Writing Committee. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24:1-9.
86. Frieman RJ, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty: a pooled analysis of three trials. *Thromb Res* 2010;126:175-82.
87. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, et al. The metabolism and disposition of oral direct thrombin inhibitor, dabigatran in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-99.
88. Prandoni P, Temraz S, Taher A. Direct oral anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism: Evidence from major clinical trials. *Semin Hematol* 2014;51:121-30.

89. Bayer SheringPHARMA. Xarelto. Summary of product characteristics. [www.xarelto.com/html/downloads](http://www.xarelto.com/html/downloads), May 2009.
90. Prandoni P, Temraz S, Taher A. Direct oral anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism: Evidence from major clinical trials. *Semin Hematol* 2014;51:121-30.
91. Eriksson BI, Borris LC, Freidman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparine for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
92. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparine for thromboprophylaxis after knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86.
93. Turpie AGG, Lassen MR, Davitson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparine for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4). *Lancet* 2009;373:1673-80.
94. Turpie AGG, Lassen MR, Eriksson BI, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost* 2011;105:444-53.
95. Kakar AK; Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivoraxban versus short-term enoxaparine for prevention of venous thromboembolism after hip arthroplasty. *Lancet* 2008;372:31-9.
96. Lassen MR, Rascop GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparine for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361:594-604.
97. Lassen MR, Rascop GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparine for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomized double blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
98. Lassen MR, Rascop GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparine for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98.
99. White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998;158:1525-31.