



Ortopedik cerrahi ve venöz tromboembolizm profilaksi ajanları: farmakolojik yöntemler

Orthopedic surgery and venous thromboembolism prophylaxis agents: pharmacological methods

Hasan Hüseyin Ceylan¹, İbrahim Azboy²

¹Muş Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Muş

²İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Majör ortopedik cerrahiler, venöz tromboembolizm (VTE) gelişimi açısından risk teşkil eder. Hastanın ameliyat sonrası dönemde komplike olmaması için, tüm güncel kılavuzlar tarafından VTE profilaksi uygulaması önerilmektedir. Bu uygulamanın nasıl yapılacağı konusunda nihai bir fikir birliği olmamakla birlikte, farklı ajan ve rejim önerileri literatürde halen tartışılmaktadır. Bu derlemede, ortopedik cerrahi sonrası VTE profilaksisinde kullanılan ajanlar genel hatlarıyla ele alınmış; ilaçların etki mekanizmaları, kullanım şekilleri, doz ayarlamaları, olası toksisite durumları ve antidotları güncel literatür ışığında incelenmiştir. İdeal profilaksi ajanı belirlerken hastaya özgü karar verilmeli ve devamlı güncellenmekte olan literatür kontrol edilmelidir.

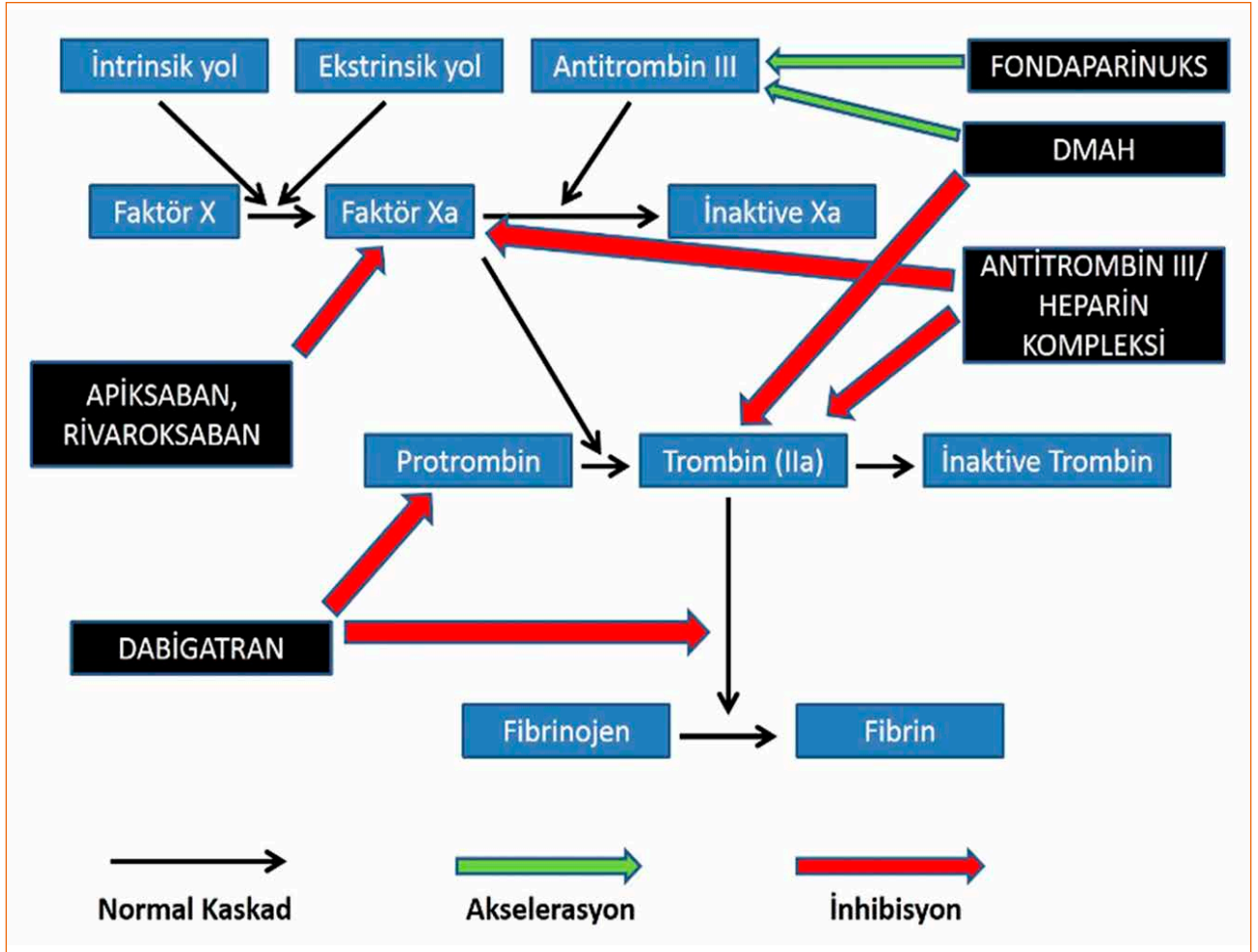
Anahtar sözcükler: venöz tromboembolizm; VTE; profilaksi

Major orthopaedic surgeries have higher risk in terms of venous thromboembolism (VTE). All current guidelines recommend VTE prophylaxis to prevent postoperative complications. Although, there is not a consensus, there are multiple agents and regimes discussed in current literature. In this review, we aimed to discuss currently available VTE prophylaxis agents, in terms of mechanism, usage, dosing, possible toxicity, and available antidotes. To have an optimum prophylaxis and before making a decision, surgeon should consider patient specific factors, and update his/her literature knowledge.

Key words: venous thromboembolism; VTE; prophylaxis

Venöz tromboemboli (VTE), majör ortopedik girişimler sonrası karşılaşılan önemli bir komplikasyondur. Literatürde, asemptomatik VTE görülme sıklığı yüksek oranda bildirilmektedir. Ancak, semptomatik VTE klinik olarak önem arz eder. Ortopedik cerrahi sonrası VTE profilaksisi uygulanmayan hastalarda, 35 gün içinde semptomatik VTE görülme riski %4,3 civarındadır.^[1] Total eklem replasmanı sonrası profilaksi uygulanan hastalarda semptomatik ve asemptomatik pulmoner emboli (PE) gelişme riski, sırasıyla %0,4 ve %23 olarak bildirilmiştir.^[2] Primer artroplasti cerrahisi sonrası fatal PE gelişme riski, uygulanan kemoprofilaksi ajanından bağımsız olarak, %0,1-0,2 olarak bildirilmektedir.^[3] Fatal olmayan VTE olgularında ise; hastanede yatış süresinin uzaması ve aylarca süren medikal tedavi, gerek hasta gerekse sağlık sistemi için ciddi yükleri beraberinde getirmektedir.

Doku travması ya da damar endotelinin zedelenmesini takiben salınan doku faktörü, koagülasyon kaskadını tetikler.^[4] Bu açıdan bakıldığında, tüm majör ortopedik cerrahiler VTE açısından riskli ameliyatlardır. Bu nedenle, majör ortopedik cerrahilerden sonra VTE riskini azaltmak amacıyla, yaklaşık 20 yıldır birçok kılavuzda farmakolojik profilaksi önerilmekte ve uygulanmaktadır.^[1,5,6] Ancak, uygun hastada doğru VTE ajanının tercih edilmesi önemlidir. Çünkü malignensi, pulmoner hipertansiyon, miyeloproliferatif hastalıklar gibi eşlik eden hastalıklar veya VTE öyküsünün olması durumunda, profilaksi ajanlarının yetersiz kullanılması VTE riskinde artışa neden olurken, kanama riski göz önünde bulundurulmaksızın potent antikoagülanların kullanılması da majör kanamalara yol açar. Bu nedenle son yıllarda, VTE profilaksi yöntemine karar verirken her hasta için risk analizi yapılması konusu gündeme gelmiştir. Nitekim, 2007^[5]



Şekil 1. Pıhtılaşma kaskadı ve antitrombotiklerin etki basamakları.^[20]

ve 2011^[7] yıllarında yayımlanan *American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) kılavuzları, VTE profilaksisinde kullanılacak ajana karar verirken risk analizi yapılmasını önermektedir. Bu amaca yönelik olarak hasta, VTE riski açısından olduğu kadar, kanama riski açısından da ayrıntılı olarak değerlendirildikten sonra en uygun profilaksi ajanı belirlenmelidir.^[8]

Farmakolojik VTE profilaksisinde kullanılan ajanlar, pıhtılaşma kaskadının farklı noktalarına etki ederek VTE oluşumunu engellemeyi amaçlar (Şekil 1). Bu ajanların farmakolojik özellikleri arasında farklar vardır. Dolayısıyla, uygun ajanı tercih edebilmek, doğru uygulamak ve uygulama sırasında oluşabilecek yan etkileri yönetebilmek için, bu ajanlar hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olmak gerekir. Bu derlemede, ortopedik cerrahi sonrası VTE profilaksisinde kullanılan farmakolojik ajanların tipleri, etki

mekanizmaları, başlanma zamanları, uygulama yolları, antidotları ve yan etkileri hakkında genel bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Ortopedik cerrahi sonrası VTE profilaksisinde kullanılan ajanlar, genel olarak yedi grupta sınıflandırılabilir (Tablo 1):

- Vitamin K antagonistleri
- Heparin
- Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH)
- İndirekt Faktör Xa inhibitörleri
- Direkt Faktör Xa inhibitörleri
- Direkt trombin inhibitörleri
- Asetilsalisilik asit

Tablo 1. VTE profilaksisinde sık kullanılan ajanlar, etki mekanizmaları, önerilen ilaç başlanma zamanlaması, monitorizasyon yöntemleri ve antidotları

| Grup | Etken madde | Etki Mekanizması | Başlanma Zamanı | Monitorizasyon | Özel Antidot |
|-----------------------------------|--|--|---|----------------|---|
| Vitamin K antagonistleri | Warfarin | Faktör II, VII, IX ve X sentezinin inhibisyonu | Cerrahiden 12–24 saat sonra ^a | INR | Vitamin K, taze donmuş plazma, konsantre protrombin kompleksi |
| UFH | Heparin | Antitrombin III aktivasyonu | Cerrahiden 6–12 saat sonra ^b | aPTT | Protamin sülfat |
| Düşük moleküler ağırlıklı heparin | Enoksoparin Bemiparin Dalteparin Tinzaparin Parnaparin | AT III üzerinden Faktör Xa inhibisyonu | Cerrahiden 12–24 saat sonra ^b | Antifaktör Xa | Protamin sülfat, Antifaktör Xa |
| İndirekt Faktör Xa inhibitörleri | Fondaparinux | AT III'e bağlanıp yapısal değişikliğe neden olarak Faktör Xa'nın indirekt inhibisyonu | Cerrahiden 6–12 saat sonra ^b | Antifaktör Xa | Rekombinant aktive Faktör VII |
| Direkt Faktör Xa inhibitörleri | Apiksaban Rivaroksaban | Faktör Xa üzerinde selektif inhibisyon | Cerrahiden 12–24 saat sonra ^b Cerrahiden 6–10 saat sonra ^b | Yok Yok | Yok Yok |
| Direkt trombin inhibitörleri | Dabigatran | Trombin'in direkt inhibisyonu | Cerrahiden 1–4 saat sonra ^b | Trombin Zamanı | Idaricuzimab |
| Asetilsalisilik asit | Asetilsalisilik asit | Trombosit agregasyonunun inhibisyonu, Faktör V inhibisyonu ile protrombinaz üretimini azaltır, Trombin üretimini zayıflatır, COX-1 inhibisyonu ile TXA ₂ üretimini azaltarak vazodilatasyon | Cerrahiden 6–12 saat sonra ^b | Kanama zamanı | Yok |

^aGenellikle DMAH ile köprüleme tedavisi önerilmektedir.

^bCerrahiden sonra yeterli hemostazın sağlandığı gözlemlenerek profilaksiye başlanması önerilmektedir.

Vitamin K Antagonistleri

Warfarin sodyum etken maddesi içeren (Türkiye'deki ticari isimler: Coumadin®, Orfarin®) ilaçlardır. Warfarin, hızlı şekilde etki gösteren oral bir antikoagülan ajandır; kalsiyuma bağlı pıhtılaşma faktörlerinin (Faktör II, VII, IX ve X) biyolojik aktif formlarının ve regülatuar protein C, S ve Z'nin sentezinin inhibisyonu yoluyla etki eder.^[4,9,10] Terapötik aralığı çok dar olan bu ilacın günlük dozu, oral olarak kullanılan 5–10 mg'dır. Warfarinin etkisi "international normalized ratio" (INR) ile takip edilir. INR, protrombin zamanının (PZ) standardize edilmiş oranıdır.^[11] Sitokrom P450 sistemi ile metabolize olan warfarinin kan değerleri, aynı metabolizmaya atılan diğer ilaç ve besinlerden etkilenmekte ve bu durum INR değerlerinin kontrolünü zorlaştırabilmektedir.^[12] Warfarin vücuttan esas olarak böbreklerden atılır.^[13] Warfarin kullanımında karşılaşılabilen

en ciddi yan etki kanamadır. Özellikle INR değeri 5'in üzerinde ise bu risk daha ciddi oranda artar.^[12] İleri yaş, eşlik eden hastalıklar, ilave ilaçların kullanımı gibi hallerde bu yan etkinin kontrolü daha zorlaşır.^[12] Olası bir kanama durumunda, antidot olarak K vitamini, taze donmuş plazma (TDP) ya da konsantre protrombin kompleksi uygulanabilir.^[14,15] Tüm ameliyat sonrası süreçte warfarin kullanan merkezler olduğu gibi, erken dönemde warfarin kullanıp taburculukta DMAH'ye geçen merkezler de vardır. Warfarin, elektif total kalça artroplastisi (TKA) ve total diz artroplastisi (TDA) sonrası VTE profilaksisinde etkinliği kabul görmüş ve uzun süredir kullanılmakta olan bir ajan olmasına rağmen, ameliyat sonrası erken dönemde antikoagülan etkinliğinin yeterli olmaması, sık INR takibi gerektirmesi ve kanama riski nedeniyle, son yıllarda kullanımı giderek azalmıştır.^[16]

Heparin

Heparin sodyum (Türkiye'deki ticari isimler: Heparin Sodyum®, Heparinum®, Koparin®, Nevparin®, Poliparin®, Seloparin®, Vasparin®) etken maddesi içeren ilaçlar bu gruba girer. Standart heparin, literatürde genellikle unfraksiyone heparin (UFH) olarak adlandırılır. Heparin doğal olarak vücudumuzda mast hücreleri tarafından da üretilen pıhtılaşma engelleyici bir proteoglikandır. Heparinler, Antitrombin III'e (AT III) bağlanarak onun etkisini arttıran, indirekt yolla etki gösteren antikoagülanlardır. Etkinliği artan AT III ise, Faktör Xa ve Faktör IIa inhibisyonuna neden olur ve nihayetinde trombin aktivasyonunu engeller.^[17] Akut VTE olaylarının tedavisinde sıklıkla tercih edilen UFH, intravenöz ya da subkutan olarak uygulanabilir. İntravenöz uygulama hemen etkisini gösterirken, subkutan uygulamada terapötik etki 20-60 dk içinde başlar.^[111] İlaç iki yolla vücuttan atılır. Bir kısmı endotelial düzeyde depolimerize edilir ve bir kısmı da böbreklerden atılır. Fakat, tedavi dozundaki UFH uygulamasında asıl yıkım birinci yolla olduğundan, böbrek fonksiyonlarının takibi gerekmez.^[111] Uygulama sonrası monitorizasyonda, altı saatte bir aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kontrolü önerilir. Tedavi dozu belirlenince bu aralık uzatılabilir.^[18] Diğer antikoagülan ajanlarda olduğu gibi, istenmeyen ve en sık görülen yan etki kanamadır. Diğer iyi bilinen bir yan etki ise, heparin kaynaklı trombositopenidir (*Heparin Induced Thrombocytopenia* -HIT). Olası HIT durumunda UFH'nin kesilmesi ve direkt trombin inhibitörü ya da Faktör Xa inhibitörü ile tedaviye devam edilmesi önerilir.^[9] Heparinin antidotu protamin sülfattır. Kısa yarılanma ömrü nedeniyle, toksisite kontrolü genelde kolaydır.

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (DMAH)

Enoksaparin (Türkiye'deki ticari isimler: Axeparin®, Clexane®, Enox®, Oxapar®), bemiparin (Türkiye'deki ticari ismi: Hibor®), dalteparin (Türkiye'deki ticari isim: Fragmin®), tinzaparin (Türkiye'deki ticari isim: Innohep®) ve parnaparin (Türkiye'deki ticari isim: Fluxum®) etken maddesi içeren ilaçlar DMAH grubundadır. Bu moleküller, farklı yapı ve farmakolojik özellikleri nedeniyle birbirlerine ya da heparine dönüşemezler.^[19] DMAH'ler heparin grubundandır ve AT III'e bağlanarak onun antikoagülan etkisini artırır.^[17,20] UFH'e göre daha küçük molekül yapısına sahip olan DMAH'lerin AT III üzerinden Faktör Xa inhibisyonunun Faktör IIa'dan oransal olarak daha iyi olduğu bilinmektedir.^[17,20] Subkutan uygulama sonrası 3-5 saatte, dolaşımda pik doza ulaşılır ve bu moleküllerin yarılanma ömrü UFH'ye göre daha uzundur (17-21 saat).^[10] UFH'ye kıyasla doz-etki profili

daha öngörülebilir olan DMAH grubu, VTE profilaksisi için sık kullanılan ajanlar arasındadır.^[20,21] DMAH uygulaması sonrasında, warfarin ya da UFH'de olduğu gibi, sıkı laboratuvar takibi gerekmez.^[9] Tedavi dozunda DMAH kullanan hastalarda, cerrahiden 12 veya 24 saat önce ilacın kesilmesi, ameliyat sonrası 6-12 saat sonra başlanması önerilir.^[22] İhtiyaç halinde, monitorizasyon için Antifaktör Xa seviyesi ile kontrol yapılabilir.^[20] Monitorizasyon gerektirmemesi ve sabit dozda etkili profilaksi sağlamasına karşın, cilt altı uygulama gerekliliği, pahalı olması, yara yeri akıntısında uzama, kanama ve bu nedenle artan enfeksiyon riski, DMAH'lerin dezavantajları arasında sayılır.^[23] İhtiyaç halinde antidot olarak kullanılan protamin sülfat, DMAH'lerin antikoagülan etkisini %60 oranında geri çevirebilir.^[24] Antifaktör Xa, bir diğer antidottur. Ciddi kanama olgularında kriyopresipitat ve taze donmuş plazma uygulaması ise diğer tedavi yöntemleridir.^[20] Beş-yedi gün DMAH kullanımı sonrası da HIT gelişebilir. Trombosit sayısında %50'ye varan düşüşle kendini gösteren bu durumda, DMAH'lerin kesilmesi ve direkt trombin inhibitörü ya da Faktör Xa inhibitörü ile tedaviye devam edilmesi önerilir.^[9] Olası HIT tablosunun atlanmaması için, DMAH uygulamasının birinci haftasında tam kan sayımı ile trombosit sayısının kontrolü önerilir. Uzun dönem kullanım sonrası, UFH kadar olmasa da, DMAH nedenli osteoporoz bildirilmiştir.^[10] DMAH'ler esas olarak böbreklerden atılmaktadır. Bu nedenle, böbrek yetmezliği hastalarında ilacın yarılanma ömrü uzayacağı için doz ayarlaması önerilir.^[25]

İndirekt Faktör Xa İnhibitörleri

Fondaparinux, sodyum etken maddesi içeren (Türkiye'deki ticari isim: Arixtra®) bir ilaçtır; heparinlerde bulunan doğal pentasakkaritin sentetik analogudur. İndirekt Xa inhibitörleri AT III'e direkt bağlanarak, yapısal değişikliğe neden olup Faktör Xa'yı indirekt şekilde inhibe eder.^[20] Fondaparinux, trombin üzerinde hiçbir etkisi olmadan antitrombine bağlanarak etki gösterir. Plateletlerle ya da platelet Faktör IV ile etkileşime girmez ve bu nedenle HIT tablosuna neden olmaz.^[26] Fondaparinux selektif ve irreversibl olarak AT III'e bağlanır ve esas olarak böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarında bu ajanın kullanımı kontraendike olarak kabul edilmektedir.^[9] Aynı zamanda, 50 kg altında olan bireylerde de bu ilacın kullanılması önerilmez. Subkutan uygulama sonrası hızla ve tamamen absorbe olur ve böbrek fonksiyonları normal olan bir bireyde yarı ömrü 17-21 saattir.^[27] Yetmiş beş yaş üstü hastalarda böbreklerden atılımı görece yavaş olabilmektedir. Bu nedenle,

başlangıç dozu günlük 75 mg, devam dozu 150 mg olarak önerilir.^[28,29] Fondaparinux kullanımı sırasında, rutin olarak Faktör Xa ile monitörizasyon gerekmez. Fondaparinux kullanımına bağlı majör kanama riskinin DMAH'lere göre istatistiksel olarak daha sık olduğu bildirilmiştir.^[30] Fondaparinux uygulamasına ameliyattan altı saat sonra başlanması önerilir.^[31,32] Uzun yarılanma ömrü nedeniyle, olası toksisite tablosu ciddi sorun olabilir. Antidot olarak rekombinant aktive Faktör VII (rVIIa) ile koagülasyon ve hemostaz sağlanabileceği bildirilmiştir.^[33]

Direkt Faktör Xa İnhibitörleri

Bu grupta, apiksaban (Türkiye'deki ticari isim: Eliquis®), rivaroksaban (Türkiye'deki ticari isim: Xarelto®) ve edoksaban (Türkiye'deki ticari isim: Lixiana®) gibi ajanlar bulunur. Bu ajanlar, tromboz kaskadındaki Faktör Xa'yı selektif olarak inhibe ederek antikoagülan etki sağlamaktadır.^[10] Bu ajanlar ayrıca, protrombinaz aktivitesini de inhibe eder.^[34] Heparin kullanımı komplikasyonu olan HIT durumunda da bu ilaçların kullanımı önerilir.^[9]

Rivaroksaban, üç saat içinde kanda pik yaparak hızla etki gösteren bir moleküldür. Oral alım sonrası biyoyararlanım %60–80 civarındadır. CYP3A4 tarafından metabolize edilir, hem böbreklerden hem de fekal/safra yoluyla vücuttan atılır. Yarılanma ömrü 5–9 saattir.^[35] Günde tek doz kullanılan rivaroksabanın, farmakolojik etkisi 24 saat devam eder. Farmakokinetik olarak öngörülebilir bir davranış sergilediği için, monitorizasyona ihtiyaç duyulmaz.^[35] Günlük doz, aç ya da tok şekilde oral olarak alınan 10 mg şeklindedir. Cerrahi sonrası hemostazın sağlanması açısından, ameliyatı takip eden 6–10 saat içinde alınması önerilir.^[35]

Apiksaban, oral olarak alınabilen, üç saat içinde maksimum kan değerine ulaşabilen, %50–85 dolaylarında biyoyararlanımı olan, küçük molekül ağırlıklı bir ajandır. Daha çok safra yoluyla vücuttan atılır. Cerrahiden 12–24 saat sonra başlanmak üzere, günde iki defa 2,5 mg şeklinde kullanılması önerilir. Net olmamakla birlikte, böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenli bir ajan olduğu bildirilmektedir.^[29]

Direkt Faktör Xa inhibitörlerinin monitörizasyonu için belirlenen özel bir laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. İlaç uygulamasını takip eden 1–4 saat sonra, protrombin zamanı (PT) ve aPTT'de uzama görülebilir. Fakat bu değişiklik hızla azalan ilaç tepe plazma seviyesine bağlı olduğundan, terapötik dozlarda PT, aPTT ve kanama zamanı değerleri çok değişmez.^[11] Tedavi dozunun aşıldığı durumlarda, doza bağımlı şekilde PT değerinde artış görülür.^[11] Esasında Antifaktör Xa seviyeleri, DMAH'lerin takibinde kullanılmak üzere tasarlanmış ve kalibre edilmiştir. Fakat,

Faktör Xa inhibitörlerinin aşırı dozunun tespitinde de Antifaktör Xa seviyesinin kontrolü önerilir.^[11] Tüm antikoagülan ilaçlarda olduğu gibi, direkt Xa inhibitörlerinin majör yan etkisi de kanamadır. Mekanizması tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte, trombositopeni olguları da bildirilmiştir.^[20] Faktör Xa inhibitörlerinin özel bir antidotu yoktur, ancak Faktör VIIa ve konsantre protrombin kompleksi kullanımını önerilir.^[11,24] Kuzey Amerika Tromboz ve Hemostaz Derneği, dört faktörlü konsantre protrombin kompleksi kullanımının en iyi yol olduğu görüşündedir.^[36]

Direkt Trombin İnhibitörleri (DTI)

Dabigatran (Türkiye'deki ticari isim: Pradaxa®) trombinin direkt inhibe ederek etki gösteren bir direkt trombin inhibitörüdür (DTI). Aynı gruptaki diğer moleküller olan melagatran ve ksimegatran, ciddi karaciğer hasarı yaptığı tespit edildiğinden, piyasadan çekilmiştir.^[37] Dabigatran oral, argatroban ve bivalirudin ise parenteral olarak uygulanabilen direkt trombin inhibitörleridir. Bunların heparinden farkı da bir faktöre ihtiyaç duymadan direkt trombinin inhibe etmesidir.^[12] Bu ajanlar HIT olgularında da tercih edilebilir.

DTI laboratuvar monitörizasyonunda trombin zamanı ve ecarin pıhtılaşma zamanı (EPZ) testi kullanılır.^[38] Fakat, bu testler her laboratuvarında bulunmayan özellikli kitlerdir ve kullanımları çok kısıtlıdır.^[38] DTI monitörizasyonunda aPTT de kullanılabilir. Fakat aPTT değeri, terapötik dozun üzerine çıktığı bir noktadan sonra plato çizmeye başlar. Bu nedenle aPTT, DTI'lerinin doz aşımını belirlemede güvenilir değildir.^[38] Dabigatran, %80 oranında böbreklerden atılır. Dolayısıyla, böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. DTI kullanımı sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonlar, gastrointestinal ve intrakraniyal kanamalardır. Bu komplikasyon doza bağlıdır ve 75 yaş üstü hastalarda daha sık rastlanır.^[39] Dabigatran antidotu olarak geliştirilen idarucizumabın, dakikalar içinde etki göstererek ilaç etkisini nötralize ettiği bildirilmiştir.^[40] Toksikite durumlarında tam kan ve TDP replasmanı önerilir.^[41] Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda koagülopati ve hayatı tehdit eden kanamaya neden olan dabigatran toksisitesi varsa, hemodiyaliz önerilir.^[38]

Asetilsalisilik asit

Asetilsalisilik asit etken maddesi içeren (Türkiye'deki ticari isimler: Aspirin®, Ataspin®, Coraspin®, Dispril®, Ecopirin®, Pharnaspirin®) bir ilaçtır. Asetilsalisilik asit, antikoagülan, analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuvar etkileri çok iyi bilinen ve 100 yıldan uzun süredir kullanılan bir moleküldür. Asetilsalisilik asidin, hem arteriyel hem venöz trombus oluşumunu önlemede etkin olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir.^[42–45]

Asetilsalisilik asit, trombüs oluşunu önlemede çok sayıda mekanizma üzerinden etkili olmaktadır. Bilindiği gibi, trombüs oluşumunda trombositler önemli rol oynar. Asetilsalisilik asit ise, trombositleri inhibe ederek trombüs oluşumunu önlemede etkilidir. Asetilsalisilik asit, siklooksijenaz (COX) kanallarındaki serin rezidüsünün asetilasyonunu etkileyerek, megakaryositin katalitik bölgesine substrat akışını ve yeni üretilen trombositlerin agregasyon özelliğini engeller. Bu etki, yeni üretilen trombositin tüm hayatı boyunca sürer.^[43,46] Asetilsalisilik asit, özellikle COX-1 inhibisyon etkisi ile tromboksan A₂ (TXA₂) üretiminin azaltılması yoluyla vazodilatasyon sağlayarak da trombozu engellemektedir.^[47] Asetilsalisilik asidin VTE profilaksisindeki antitrombotik etkisi COX-1 inhibisyonu ile sınırlı değildir ve birçok diğer mekanizma da söz konusudur: Non-COX-1 yoluyla plateletlerin aktivasyon ve agregasyonunu baskılar.^[48] Antitrombin III ve protrombin asetilasyonu ile trombin üretimini azaltır^[49,50], monosit ve makrofajlardan doku faktörü salınımını azaltarak Faktör V aktivasyonunu azaltıp protrombinaz formasyonunu bozar.^[44,51] Asetilsalisilik asit, fibrinojen ve fibrini asetilleyerek, trombin aracılı Faktör XII'nin aktivasyonunu engellemekte, sonuçta daha zayıf ve kolay yıkılabilir fibrin bağlantıları oluşmasına neden olmaktadır.^[52,53]

Oral alım sonrası asetilsalisilik asit, mide ve barsaktan hızlı şekilde absorbe olup 40 dakika içinde maksimum plazma seviyesine çıkmakta ve bir saat içinde antiplatelet etkisini gösterir.^[54] Asetilsalisilik asit kullanımı sırasında toksisite durumu sık görülmez ve asetilsalisilik aside özel antidot yoktur. Olası toksisite durumunda, destek tedavisi ve kontrol edilemeyen durumlarda, hemodiyaliz önerilir.

Asetilsalisilik asidin diğer potent antikoagülanlara göre daha az kanamaya neden olması, ucuz olması, oral olarak kullanılabilmesi gibi avantajları vardır.^[23] 2007'de yayımlanan AAOS kılavuzu, asemptomatik VTE'den ziyade semptomatik VTE'nin engellenmesi konusuna odaklanmıştır.^[5] Bu kılavuzda; 1) PE ve majör kanama açısından standart riskli, 2) PE açısından standart / majör kanama açısından yüksek riskli ve 3) PE ve majör kanama açısından yüksek riskli hasta gruplarında; ayrı ayrı her üçü için de altı hafta boyunca günde iki defa 325 mg asetilsalisilik asit kullanımını önerilmiştir. AAOS kılavuzundaki bu öneriye karşın, asetilsalisilik asit kullanımı için ideal doz ve süre konusunda halen görüş birliği bulunmamaktadır.^[55] COX-1 fonksiyonunun bloke edilmesi için günlük 75-150 mg aspirinin yeterli olduğu gösterilmiştir.^[46] Nitekim aspirinin, günde iki doz 81 mg olarak kullanıldığında da günde iki doz 325 mg ile benzer etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.^[56]

2012 yılından önce yayımlanan ACCP kılavuzları hazırlayan panelistlerin ilaç firmaları olan ilişkileri belirlenmiştir.^[57] Bunun üzerine, 9. ACCP kılavuzu hazırlanırken, ilaç firmaları ile ilişkisi olan panelistler kılavuzların oylanması aşamalarından çıkarılmıştır. Bu düzenleme sonrasında, 2012'de yayımlanan 9. ACCP kılavuzunda^[1] asetilsalisilik asit VTE profilaksisinde güçlü bir öneri olarak yerini almıştır. En son olarak 2018 yılında yayımlanan NICE kılavuzu^[6] VTE profilaksisinde asetilsalisilik asit kullanımını önermiştir.

HANGİ AJAN NE ZAMAN TERCİH EDİLMELİ? LİTERATÜR NE DİYOR?

Majör ortopedik cerrahi sonrası VTE profilaksisinin gerekliliği konusunda konsensus olmasına rağmen, optimum ajan konusunda literatürdeki tartışmalar halen devam etmektedir. Ortopedik cerrahların ameliyat sonrası VTE profilaksisinde kullanacakları ajana karar verirken, kanama riski, yara drenajı, kullanım kolaylığı ve etkinlik olarak dört temel kritere göre karar verdikleri tespit edilmiştir.^[58] *American College of Chest Physicians* (ACCP) tarafından 2012'de yayımlanan 9. kılavuzda, artroplasti sonrası profilakside; DMAH, fondaparinux, dabigatran, apiksaban, rivaroksaban, düşük doz UFH, vitamin K antagonistleri ve asetilsalisilik asit önermektedir.^[1] AAOS 2007 ve 2011 kılavuzları da, kanama ve VTE dengesinin gözetilerek uygun profilaksiye karar verilmesini önermiştir.^[21]

VTE profilaksisi literatürü, daha çok kalça ve diz artroplastisi sonrası yapılan çalışmalar üzerinden gelişmektedir. Ancak, bu literatürü değerlendirirken çalışmaların finansmanı konusunu da göz önünde bulundurmak önemlidir. Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede, endüstri desteği ile yapılan çalışmalarda endüstri desteği olmayan çalışmalara göre, majör kanama, mortalite ve PE'nin daha az bildirildiği tespit edilmiştir.^[59] Bu nedenle, literatür değerlendirilirken, çalışmaların endüstri desteği ile yapıp yapılmadığına dikkat edilmesi yararlı olacaktır.

Amerikalı kalça ve diz cerrahlarının VTE profilaksi tercihlerini sorgulayan bir güncel çalışmada, ortopedi hekimlerinin %68'inin ACCP yerine AAOS kılavuzunu esas aldığı tespit edilmiştir.^[58] Bu çalışmaya katılanlar, asetilsalisilik asidin kolay kullanım ve düşük kanama riski ile daha tercih edilen bir ajan olduğu kanaatinde idirler. ABD ve İngiltere'de sıklıkla DMAH ve asetilsalisilik asit tercih edilmektedir.^[60] 2016'da yapılan *American Association of Hip and Knee Surgeons* (AAHKS) kongresinde, 1200 üzerinde katılımcı ile gerçekleştirilen bir anket, ortopedistlerin %80'den fazlasının kalça ve diz artroplastisi sonrası primer profilaksi ajanı olarak asetilsalisilik asidi tercih ettiğini ortaya koymuştur.^[55]

Ülkemizde yeni yapılan bir çalışmada da, DMAH'ların halen en çok kullanılan ajan oldukları, ancak son üç yıl içinde cerrahların yaklaşık olarak üçte birinin kılavuzlardaki değişikliklere uyumlu olarak VTE profilaksisinde tercih değişimine gittikleri ve bundan dolayı, asetilsalisilik asit ve oral antikoagülan kullanımında artış olduğu bildirilmiştir.^[61] Yeterli düzeyde kanıta dayalı bilgi olmamasına rağmen elektif ya da travmatik nedenlerle yapılan ayak - ayak bileği cerrahisi sonrası çoğu hekim tedbir amaçlı VTE profilaksisi uygulamaktadır. Benzer şekilde, omuz artroplastisi sonrasında da VTE profilaksisi gerekliliği ve ideal ajan konusunda fikir birliği oluşmamıştır.^[62]

DMAH'ler ve indirekt Faktör Xa inhibitörleri laboratuvar monitorizasyonu gerektirmez. Fakat bu ilaçların cilt altı enjeksiyon yoluyla kullanılması, bazı hastalarda uyum problemini beraberinde getirmektedir. VTE profilaksisinde güvenle ve etkin şekilde kullanılan bu ajanların istenmeyen kanama etkisine dair birçok randomize çalışma yapılmıştır.^[23,63-66] DMAH'ler ile warfarini karşılaştıran randomize çalışmalar, semptomatik VTE olaylarını engellemede DMAH'lerin warfarin kadar etkin, fakat kanama riskinin DMAH uygulamasında daha fazla olduğunu bildirmektedir.^[63-65]

DMAH, fondaparinux ve warfarine ilave olarak 2008'den beri, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban gibi birçok yeni nesil oral antikoagülan ajan onay alarak klinik kullanıma girmiştir. Bu ajanlar oral olarak uygulanmakta ve laboratuvar takibi gerektirmemektedir. Ancak, bu ajanların kullanımı ardından, ciddi ameliyat sonrası kanama riski mevcuttur.^[21] Olası bir kanama komplikasyonunda, dabigatran dışındaki yeni nesil oral antikoagülan ajanların etkisini nötralize edebilecek antidot yoktur.^[10,21,40]

Yeni nesil oral antikoagülanlarla DMAH'leri karşılaştıran meta-analizler, TKA ve TDA sonrası VTE profilaksisi açısından yeni nesil oral antikoagülanların daha etkin olduğu sonucuna ulaşmıştır.^[67,68] Bunun yanı sıra bu ajanlar, yara iyileşmesinde gecikme, kanama komplikasyonları ve buna bağlı olarak enfeksiyon riskini artırma açısından masum değildir ve dikkatle kullanılmalıdır.^[1,67,68]

TKA^[69,70] ve TDA^[71,72] sonrası rivaroksaban kullanımının validasyonu için yapılmış dört tane çok merkezli ileriye dönük randomize Faz III ilaç çalışması vardır. Altı binin üzerinde TKA hastasında rivaroksaban (10 mg) ile enoksaparin (40 mg) etkinliği karşılaştırılmış ve total VTE olayı sıklığını azaltmada rivaroksabanın daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır.^[70] Fakat, semptomatik VTE ve majör kanama açısından iki ajan arasında fark saptanmamıştır.^[70] TDA sonrası profilakside rivaroksaban (10 mg) ile enoksaparin (günde tek doz 40 mg) etkinliğini karşılaştıran çalışma sonucunda,

total ve semptomatik VTE'nin önlenmesinde rivaroksaban üstün bulunmuştur.^[72] Rivaroksabanın (10 mg) enoksaparin (günde iki doz, 30 mg) ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise, total VTE'nin önlenmesi (semptomatik ve asemptomatik) ve mortalitenin azaltılmasında rivaroksabanın daha başarılı olduğu, ancak semptomatik VTE olayları ve kanama oranları açısından iki ajanın benzer olduğu bulunmuştur.^[71]

Apiksaban, TKA^[73] ve TDA^[74,75] sonrası VTE profilaksisinde güvenlik ve etkinliği gösterilmiş bir diğer yeni nesil potent oral antikoagülandır. ADVANCE-3 çalışmasında elektif TKA yapılan hastalarda günde iki defa apiksaban 2,5 mg ile enoksaparin 40 mg uygulamasının etkinliği kıyaslanmış, VTE olaylarını engelleme ve majör kanama açısından iki ajan arasında fark bulunamamıştır.^[73] ADVANCE-1 çalışması TDA sonrası günde tek doz apiksaban 2,5 mg ile 2 doz enoksaparin 30 mg uygulamasını kıyaslamış ve semptomatik DVT ve PE açısından fark bulamamış, majör ve minör kanama riski açısından apiksabanın daha güvenilir olduğunu raporlamıştır.^[75] ADVANCE-2 çalışması da günde tek doz apiksaban 2,5 mg ile tek doz enoksaparin 40 mg uygulamasını kıyaslamış, apiksaban grubunda majör VTE daha az görülmekle birlikte, semptomatik DVT ve majör kanama riski açısından iki ajan arasında fark bulunamamıştır.^[74]

Dabigatran'ın TKA^[76,77] ve TDA^[78,79] sonrası VTE profilaksisinde etkin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. TKA sonrası enoksaparin 40 mg ya da dabigatran 150 mg ya da 220 mg ile profilaksi yapılan hastalarda DVT, PE ve majör kanama açısından fark bulunamamıştır. TDA sonrası enoksaparin (günde 40 mg tek doz ya da 30 mg iki doz) yada dabigatran (günde 150 mg tek doz yada 220 mg tek doz) uygulaması ile DVT, PE ve majör kanama açısından fark bulunamamıştır.^[78] Buna karşın Bloch ve ark., dabigatran kullanılan hastalarda, yatış süresince DMAH ve taburculukta asetilsalisilik asit kullanılan hastalara göre, yara yeri akıntısında artış ve hastanede yatış süresinde uzama olduğunu bildirmiştir.^[80]

Bir başka derlemede fondaparinux ve rivaroksabanın majör ortopedik cerrahi sonrası VTE profilaksisinde enoksoparine göre daha etkin olduğu fakat fondaparinux kullanımında kanama ile ilgili komplikasyonların daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.^[81] Apiksaban serilerinde enoksoparine göre kanama riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir.^[81]

Asetilsalisilik asidin VTE profilaksisinde etkili bir ajan olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur.^[82-91] Bunların başında, 4.088 elektif TKA ve TDP hastasının yanı sıra, 13.356 kalça kırığı hastası ile yapılan kontrollü randomize *Pulmonary Embolism Prevention* (PEP) çalışması gelmektedir.^[91]

Bu çalışmada, 160 mg asetilsalisilik asidin PE riskini ve azaltmada plaseboya göre daha etkin olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda, özellikle Kuzey Amerika'da olmak üzere, asetilsalisilik asit profilaksisi uygulamasının popülerliği artmaktadır.^[55] TDA sonrası kullanılan VTE profilaksi ajanlarının geriye dönük olarak analiz edildiği 307 merkezin 93.840 hastasının kayıtlarının incelendiği bir çalışmada, asetilsalisilik asidin, warfarin ve diğer enjekteabl ajanlara göre anlamlı derecede daha kısa hastane yatışı gerektirdiği tespit edilmiştir.^[84] Asetilsalisilik asit kullanımının, DMAH ya da warfarine kıyasla cerrahi sahada daha az majör kanamaya neden olduğu bildirilmiştir.^[92] Randomize çok merkezli bir çalışmada TKA sonrası profilakside 10 günlük DMAH tedavisini takiben 28 günlük asetilsalisilik asit kullanan hasta grubunda daha az kanama komplikasyonu ve DMAH grubuna göre benzer etkinlik görüldüğü bildirilmiştir.^[93] Asetilsalisilik asit ve warfarinin periprostetik eklem enfeksiyonu (PEE) açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, asetilsalisilik asit kullanan hastalarda PPE riskinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir.^[94] Markov, kohort maliyet analizi yapan bir güncel çalışmada, öncesinde VTE öyküsü olmayan düşük risk grubundaki hastalarda asetilsalisilik asidin daha akılcı bir profilaksi metodu olduğunu göstermiştir.^[95] Artroplasti sonrası VTE profilaksisi için asetilsalisilik asit veya warfarin kullanımını karşılaştıran, 28.923 hastayı kapsayan bir çalışmada, asetilsalisilik asit kullanan hastalarda semptomatik PE olgu sayısının, hastane yatış süresinin ve yara yeri problemlerinin anlamlı ölçüde daha az görüldüğü bildirilmiştir.^[96] Özetle, asetilsalisilik asit son yıllarda tüm kılavuzlar tarafından güçlü olarak desteklenen, oral kullanılabilen, monitörizasyon gerektirmeyen, kanama riski düşük ve ucuz bir seçenek olarak ön plana çıkmıştır.

Sonuç olarak, uygun VTE profilaksi ajanı, kanama ve VTE riski birlikte değerlendirilerek belirlenmelidir. VTE'nin farmakolojik profilaksisi için çok sayıda farmakolojik ajan bulunmaktadır. Her ajanın etkinliğinin, avantajlarının ve dezavantajlarının bilinmesi ve hastaya özel olarak profilaksi tercihinin belirlenmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e278S-e325S. [Crossref](#)
2. Parvizi J, Huang R, Raphael IJ, Arnold WV, Rothman RH. Symptomatic pulmonary embolus after joint arthroplasty: stratification of risk factors. Clin Orthop Relat Res 2014;472(3):903-12. [Crossref](#)
3. Sheth NP, Lieberman JR, Della Valle CJ. DVT prophylaxis in total joint reconstruction. Orthop Clin North Am 2010;41(2):273-80. [Crossref](#)
4. Adams C, Anger KE, Greenwood BC, Fanikos J. Antithrombotic Pharmacotherapy (Sect. IX, Chap. 110). In: Irwin RS, Rippe JM, editors. Irwin & Rippe's Intensive Care Medicine, 7th ed. Philadelphia PA: Williams & Wilkins; 2012. pp.1224-42.
5. Johanson NA, Lachiewicz PF, Lieberman JR, Lotke PA, Parvizi J, Pellegrini V, Stringer TA, Tornetta P, Haralson RH, Watters WC. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg 2009;17(3):183-96. [Crossref](#)
6. National Guideline Centre, Royal College of Physicians. Venous thromboembolism over 16s. Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. NICE guideline NG89 (volume 1). Methods, evidence and recommendations, 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89/evidence/full-guideline-volume-1-pdf-4787002765>
7. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, Yates AJ, Watters WC, Turkelson CM, Wies JL, Donnelly P, Patel N, Sluka P. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg 2011;19(12):768-76. [Crossref](#)
8. Lieberman JR, Hsu WK. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2005;87(9):2097-112. [Crossref](#)
9. Harter K, Levine M, Henderson SO. Anticoagulation drug therapy: a review. West J Emerg Med 2015;16(1):11-7. [Crossref](#)
10. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. Curr Emerg Hosp Med Rep 2013;1(2):83-97. [Crossref](#)
11. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. Curr Pharm Des 2010;16(31):3436-41. [Crossref](#)
12. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S. [Crossref](#)
13. Wadelius M, Sorlin K, Wallerman O, Karlsson J, Yue QY, Magnusson PK, Wadelius C, Melhus H. Warfarin sensitivity related to CYP2C9, CYP3A5, ABCB1(MDR1) and other factors. Pharmacogenomics J 2004;4(1):40-8. [Crossref](#)
14. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):7S-47S. [Crossref](#)
15. Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. Med J Aust 2013;198(4):198-9. [Crossref](#)
16. Dager WE. Warfarin for venous thromboembolism prophylaxis after elective hip or knee arthroplasty: exploring the evidence, guidelines, and challenges remaining. Ann Pharmacother 2012;46(1):79-88. [Crossref](#)
17. Weitz JI. Blood coagulation and anticoagulant, fibrinolytic, and antiplatelet drugs (Chap. 30). In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011. pp.849-77.

18. Bussey H, Francis JL; The Heparin Consensus Group. Heparin overview and issues. *Pharmacotherapy* 2004;24(8 Pt 2):1035-75. [Crossref](#)
19. White RH, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins: are they all the same? *Br J Haematol* 2003;121(1):12-20. [Crossref](#)
20. Gresham C, Levine M, Ruha AM. Case files of the Medical Toxicology Fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ. a non-warfarin anticoagulant overdose. *J Med Toxicol* 2009;5(4):242-9. [Crossref](#)
21. Lieberman JR, Heckmann N. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Hip Arthroplasty and Total Knee Arthroplasty Patients: From Guidelines to Practice. *J Am Acad Orthop Surg* 2017;25(12):789-98. [Crossref](#)
22. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):299S-339S. [Crossref](#)
23. Parvizi J, Ceylan HH, Kucukdurmaz F, Merli G, Tuncay I, Beverland D. Venous Thromboembolism Following Hip and Knee Arthroplasty: The Role of Aspirin. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99(11):961-72. [Crossref](#)
24. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008;111(10):4871-9. [Crossref](#)
25. Hetzel GR, Sucker C. The heparins: all a nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(10):2036-42. [Crossref](#)
26. Laryea J, Champagne B. Venous thromboembolism prophylaxis. *Clin Colon Rectal Surg* 2013;26(3):153-9. [Crossref](#)
27. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S. [Crossref](#)
28. Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Caprini JA, Eriksson BI. Efficacy and safety of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism following total hip or knee arthroplasty. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2009;101(1):77-85. [Crossref](#)
29. NICE. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults. National Institute for Health and Care Excellence, 2012. Available at: <https://www.nice.org.uk/Guidance/ta245>
30. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1833-40. [Crossref](#)
31. Eriksson BI, Lassen MR; PENTAsaccharide in Hip-FRActure Surgery Plus (PENTHIFRA Plus) Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003;163(11):1337-42. [Crossref](#)
32. Colwell CW Jr, Kwong LM, Turpie AG, Davidson BL. Flexibility in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Arthroplasty* 2006;21(1):36-45. [Crossref](#)
33. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, van Aken BE, Fennema H, Peters RJG, Meijers JCM, Buller HR, Levi M. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002;106(20):2550-4. [Crossref](#)
34. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e120S-e51S. [Crossref](#)
35. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S.. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-510. [Crossref](#)
36. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, Chan AKC, James A, Moll S, Ortel TL, Van Cott EM, Ansell J. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87(Suppl 1):S141-5. [Crossref](#)
37. Yoshida WB, El Dib RP, de Alvarenga Yoshida R, de Abreu Maffei FH. Ximelagatran versus warfarin for prophylaxis of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: systematic review of randomized controlled trials. *Sao Paulo Med J* 2006;124(6):355-61. [Crossref](#)
38. Ganetsky M, Babu KM, Salhanick SD, Brown RS, Boyer EW. Dabigatran: review of pharmacology and management of bleeding complications of this novel oral anticoagulant. *J Med Toxicol* 2011;7(4):281-7. [Crossref](#)
39. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S.. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-72. [Crossref](#)
40. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI.. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373(6):511-20. [Crossref](#)
41. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Lowe JE, Page RL, Slotwiner DJ, Stevenson WG, Tracy CM.. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(11):1330-7. [Crossref](#)
42. Fuster V, Sweeney JM. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation* 2011;123(7):768-78. [Crossref](#)
43. Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. *Nat Struct Biol* 1995;2(8):637-43. [Crossref](#)
44. Undas A, Brummel K, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. Blood coagulation at the site of microvascular injury: effects of low-dose aspirin. *Blood* 2001;98(8):2423-31. [Crossref](#)
45. Undas A, Brummel-Ziedins K, Mann KG. Why does aspirin decrease the risk of venous thromboembolism? On old and novel antithrombotic effects of acetyl salicylic acid. *J Thromb Haemost* 2014;12(11):1776-87. [Crossref](#)
46. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e89S-119S. [Crossref](#)

47. Majerus PW. Arachidonate metabolism in vascular disorders. *J Clin Invest* 1983;72(5):1521–5. [Crossref](#)
48. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, Gesheff T, Chaganti SK, Etherington A, Tantry US.. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation* 2007;115(25):3156–64. [Crossref](#)
49. Villanueva GB, Allen N. Acetylation of antithrombin III by aspirin. *Semin Thromb Hemost* 1986;12(3):213–5. [Crossref](#)
50. Jesty J, Bluestein D. Acetylated prothrombin as a substrate in the measurement of the procoagulant activity of platelets: elimination of the feedback activation of platelets by thrombin. *Anal Biochem* 1999;272(1):64–70. [Crossref](#)
51. Valsami S, Ruf W, Leikauf MS, Madon J, Kaech A, Asmis LM. Immunomodulatory drugs increase endothelial tissue factor expression in vitro. *Thromb Res* 2011;127(3):264–71. [Crossref](#)
52. Svensson J, Bergman AC, Adamson U, Blomback M, Wallén H, Jörneskog G. Acetylation and glycation of fibrinogen in vitro occur at specific lysine residues in a concentration dependent manner: a mass spectrometric and isotope labeling study. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;421(2):335–42. [Crossref](#)
53. Undas A, Brummel K, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. Pl (A2) polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001;104(22):2666–72. [Crossref](#)
54. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 1984;311(19):1206–11. [Crossref](#)
55. Azboy I, Barrack R, Thomas AM, Haddad FS, Parvizi J. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism following total joint arthroplasty: commonly asked questions. *Bone Joint J* 2017;99-B(11):1420–30. [Crossref](#)
56. Parvizi J, Huang R, Restrepo C, Chen AF, Austin MS, Hozack WJ, Lonner JH. Low-Dose Aspirin Is Effective Chemoprophylaxis Against Clinically Important Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty: A Preliminary Analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99(2):91–8. [Crossref](#)
57. Hirsh J, Guyatt G. Clinical experts or methodologists to write clinical guidelines? *Lancet* 2009;374(9686):273–5. [Crossref](#)
58. Markel DC, York S, Liston MJ Jr, Flynn JC, Barnes CL, Davis CM 3rd. Venous thromboembolism: management by American Association of Hip and Knee Surgeons. *J Arthroplasty* 2010;25(1):3–9.e2. [Crossref](#)
59. Groff H, Azboy I, Parvizi J. Differences in Reported Outcomes in Industry-Funded vs Nonfunded Studies Assessing Thromboprophylaxis After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2018;33(11):3398–401. [Crossref](#)
60. Weisman MHS, Holmes JR, Irwin TA, Talusan PG. Venous Thromboembolic Prophylaxis in Foot and Ankle Surgery: A Review of Current Literature and Practice. *Foot Ankle Spec* 2017;10(4):343–51. [Crossref](#)
61. Azboy N, Cimen O, Demirtas A, Elci S, Azboy I. The changes in preferences for venous thromboembolism prophylaxis after total joint arthroplasty in Turkey: A survey. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2018;29(3):139–46. [Crossref](#)
62. Saleh HE, Pennings AL, ElMaraghy AW. Venous thromboembolism after shoulder arthroplasty: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg* 2013;22(10):1440–8. [Crossref](#)
63. Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, Anquist K, Smith F, Hughes G, Green D, Elliott CG, Panju A, Brant R.. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993;329(19):1370–6. [Crossref](#)
64. Colwell CW Jr, Collis DK, Paulson R, McCutchen JW, Bigler GT, Lutz S, Hardwick ME. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81(7):932–40. [Crossref](#)
65. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, Holmqvist A, Mant M, Dear R, Baylis B, Mah A, Brant R.. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2199–207. [Crossref](#)
66. 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. *Lancet* 2002;359(9319):1721–6. [Crossref](#)
67. Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159(4):275–84. [Crossref](#)
68. Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, Vargas-Castrillon E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012;344:e3675. [Crossref](#)
69. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Sogliani AG, Pap ÁF, Misselwitz F, Haas S. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9632):31–9. [Crossref](#)
70. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2765–75. [Crossref](#)
71. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373(9676):1673–80. [Crossref](#)
72. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AGG. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2776–86. [Crossref](#)
73. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363(26):2487–98. [Crossref](#)
74. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375(9717):807–15. [Crossref](#)
75. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009;361(6):594–604. [Crossref](#)

76. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370(9591):949–56. [Crossref](#)
77. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, Kurth AA, Hantel S, Hermansson K, Schnee JM, Friedman RJ; RE-NOVATE II Study Group.. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost* 2011;105(4):721–9. [Crossref](#)
78. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kålebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group.. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007;5(11):2178–85. [Crossref](#)
79. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, Lieberman JR, Muntz JE, Raskob GE, Clements ML, Hantel S, Schnee JM, Caprini JA.. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009;24(1):1–9. [Crossref](#)
80. Bloch BV, Patel V, Best AJ. Thromboprophylaxis with dabigatran leads to an increased incidence of wound leakage and an increased length of stay after total joint replacement. *Bone Joint J* 2014;96-B(1):122–6. [Crossref](#)
81. de Alvarenga Yoshida R, Yoshida WB, de Abreu Maffei FH, El Dib R, Nunes R, Rollo HA. Systematic review of randomized controlled trials of new anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries, compared with enoxaparin. *Ann Vasc Surg* 2013;27(3):355–69. [Crossref](#)
82. Dorr LD, Gendelman V, Maheshwari AV, Boutary M, Wan Z, Long WT. Multimodal thromboprophylaxis for total hip and knee arthroplasty based on risk assessment. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(12):2648–57. [Crossref](#)
83. Nam D, Nunley RM, Johnson SR, Keeney JA, Barrack RL. Mobile compression devices and aspirin for VTE prophylaxis following simultaneous bilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2015;30(3):447–50. [Crossref](#)
84. Bozic KJ, Vail TP, Pekow PS, Maselli JH, Lindenauer PK, Auerbach AD. Does aspirin have a role in venous thromboembolism prophylaxis in total knee arthroplasty patients? *J Arthroplasty* 2010;25(7):1053–60. [Crossref](#)
85. Karthikeyan G, Eikelboom JW, Turpie AG, Hirsh J. Does acetylsalicylic acid (ASA) have a role in the prevention of venous thromboembolism? *Br J Haematol* 2009;146(2):142–9. [Crossref](#)
86. Lotke PA, Lonner JH. The benefit of aspirin chemoprophylaxis for thromboembolism after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006;452:175–80. [Crossref](#)
87. McCardel BR, Lachiewicz PF, Jones K. Aspirin prophylaxis and surveillance of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1990;5(2):181–5. [Crossref](#)
88. Huang RC, Parvizi J, Hozack WJ, Chen AF, Austin MS. Aspirin Is as Effective as and Safer Than Warfarin for Patients at Higher Risk of Venous Thromboembolism Undergoing Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2016;31(9 Suppl):83–6. [Crossref](#)
89. Ogonda L, Hill J, Doran E, Dennison J, Stevenson M, Beverland D. Aspirin for thromboprophylaxis after primary lower limb arthroplasty: early thromboembolic events and 90 day mortality in 11,459 patients. *Bone Joint J* 2016;98-B(3):341–8. [Crossref](#)
90. Deirmengian GK, Heller S, Smith EB, Maltenfort M, Chen AF, Parvizi J. Aspirin Can Be Used as Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Revision Hip and Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2016;31(10):2237–40. [Crossref](#)
91. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355(9212):1295–302. [Crossref](#)
92. Brown GA. Venous thromboembolism prophylaxis after major orthopaedic surgery: a pooled analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty* 2009;24(6 Suppl):77–83. [Crossref](#)
93. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, Belzile E, Kahn SR, Zukor D, Fisher W, Gofton W, Gross P, Pelet S, Crowther M, MacDonald S, Kim P, Pleasance S, Davis N, Andreou P, Wells P, Kovacs M, Rodger MA, Ramsay T, Carrier M, Vendittoli PA.. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158(11):800–6. [Crossref](#)
94. Huang R, Buckley PS, Scott B, Parvizi J, Purtill JJ. Administration of Aspirin as a Prophylaxis Agent Against Venous Thromboembolism Results in Lower Incidence of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty* 2015;30(9 Suppl):39–41. [Crossref](#)
95. Mostafavi Tabatabaee R, Rasouli MR, Maltenfort MG, Parvizi J. Cost-effective prophylaxis against venous thromboembolism after total joint arthroplasty: warfarin versus aspirin. *J Arthroplasty* 2015;30(2):159–64. [Crossref](#)
96. Raphael IJ, Tischler EH, Huang R, Rothman RH, Hozack WJ, Parvizi J. Aspirin: an alternative for pulmonary embolism prophylaxis after arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(2):482–8. [Crossref](#)